VOL. 108 IANUARIE - MARTIE 2004 ISSN: 0048-7848 Nr. 1

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

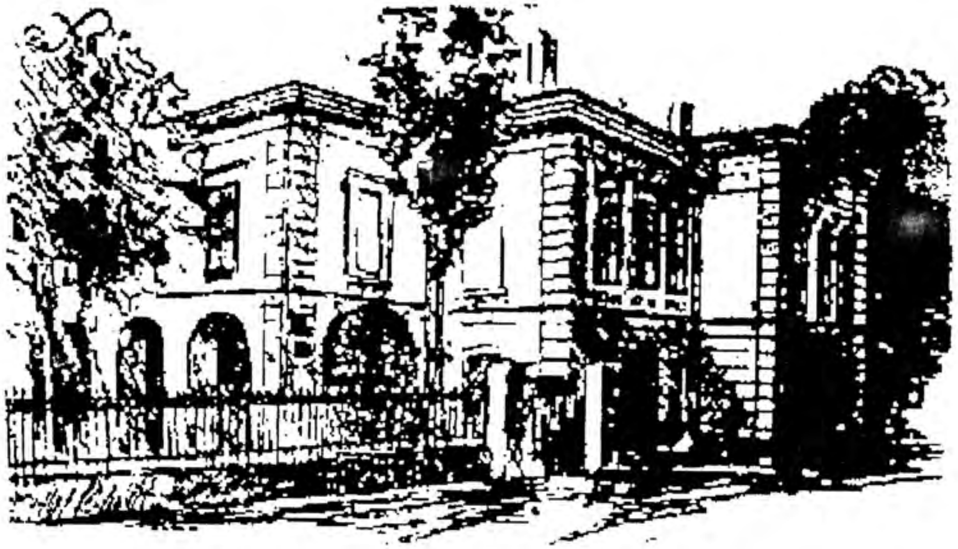
A SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI DIN IAȘI

SEMPER ALTIUS

Revista este inclusă în
INDEX MEDICUS
și în **MEDLINE**

Dorim să stabilim schimburi cu alte publicaţii.
On désire établir l'échange avec d'autres publications.
We wish to establish exchange with other publications.
Wir wünschen mit anderen Herausgaben den Austausch cinzurichten.
Desideriamo stabilire scambio con alte publicazioni.
Déseamos establecer intercambio con otras publicaciones.

Revista Medico-Chirurgicală a fost fondată în anul 1887,
primul număr apărând în luna ianuarie.
Revista Medico-Chirurgicală was establish in 1887,
the first issue come out in January.



Sediul Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi

COMITETUL SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI IAŞI

PREŞEDINTE
CAROL STANCIU

VICEPREŞEDINŢI
VASILE BURLUI, DAN PLETEA, VALERIU RUSU,
EUGEN TÂRCOVEANU, FLORIN TOPOLICEANU, EUSEBIE ZBRANCA

SECRETAR
ION POEATĂ

TREZORIER
AUREL IVAN

CENZORI
LIVIU DRUGUŞ, CONSTANTIN FĂTU, DAN MÂRŢU

PREŞEDINŢI DE ONOARE
IOAN HAULICĂ, GHEORGHE SCRIPCARU, ALLA VÂŢĂ

PREŞEDINŢII SECŢIILOR ŞI CERCURILOR

C. Aldescu
I. Apostol
V. Armaşu
V. Astărăstoae
Tania Bernstein
E. Bild
O. Brumaru
V. Burlui
Elena Butnaru
Rodica Chiriac
V. Chiriţă
D. Chiseliţă
Gh. Costăchescu
Carmen Elena Cotrutz
C. Cotrutz
D. Costin
V. Diaconescu
Şt. Dimitriu
C. Dinu
C. Dragomir
C. Fătu
Viorica Gavăt
V. Gorduza
Mariana Graur
M. Grigoraş
J. Hurjui
N. Ianovici
Gr. Mihalache
T. Mihăescu
Maria Sultana Mihailovici
D. Mârţu
O.C. Mungiu
G.I. Pandele
L. Pendefunda
Gh. Petrescu
Zenaida Petrescu
Monica Plăhteanu
Georgeta Siniţchi
C. Stanciu
Felicia Ştefanache
M. Zamfir
E. Zbranca

COLEGIUL DE REDACŢIE

Redactor şef
Valeriu RUSU

Redactori şefi adjuncţi
Gabriel UNGUREANU
Doina AZOICĂI

Secretari de redacţie
Cipriana ŞTEFĂNESCU, Florin MITU, Lucian Laurenţiu INDREI,
Cristina CIJEVSCHI-PRELIPCEAN

Redactori
Ovidiu ALEXA, Mariana BERLESCU, Vasile Liviu DRUG,
Carmen VULPOI, Mihaela MUNTEANU, Lucian Vasile BOICULESE,
Corina DIMA-COZMA, Cristina Gabriela TUCHILUŞ,
Alexandru Dan CIOCHINĂ

Revista Medico-Chirurgicală (The Medical-Surgical Journal) is available in microform from University Microfilms International and is curently included in the major abstracting and indexing services.

*

Address for all authors:
REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
The Society of Physicians and Naturalists
16, Independenţei Blvd.
P.O. Box 25
700098 Iaşi, 1, ROMÂNIA

Review copy books should be send only to the address above.

For reprint information in the United States contact:
International Reprint Corporation
986 Admiral Callaghan Lane 268
P.O. Box 12004 Vallejo, CA 94500
U.S.A.

Vol. 108/2004, Nr. 1

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
A „SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI" DIN IAŞI

REDACŢIA ŞI ADMINISTRAŢIA: IAŞI, BULEVARDUL INDEPENDENŢEI 16, Tel. 142980

Cont Banca Comercială, filiala Iaşi 45107222

SUMAR

EDITORIAL

V. Rusu: O definire necesară a rolurilor revistei 7

ACTUALITĂŢI

Ecaterina Turtureanu-Hanganu: The Point on Myelodysplastic Syndromes 9
L. Macovei: Efectele pleiotrope ale terapiei sindromului de disfuncţie endotelială 17
Andra Teodor, V. Teodor: Efecte secundare ale terapiei antiretrovirale 23
Doina Mihalache: Terapia antibacteriană: perspective 27
Cristina Cijevschi Prelipcean, Cătălina Mihai, Carmen Ştefănescu, V.L. Drug: Hepatitele cronice autoimune: abordarea diagnostică şi terapeutică actuală 32
Georgeta Diaconu, Ioana Grigore: Spasmele infantile şi sindromul West 40
G. Asimakopoulos: Sarcina şi bolile inflamatorii intestinale idiopatice 46
M.D. Scutariu, Anca Indrei: Consideraţii morfo-funcţionale asupra articulaţiei temporo-mandibulare 51
Demetra Socolov, R.V. Socolov: Protezele în chirurgia vaginală 56
Georgeta Zanoschi, Maria Liliana Iliescu: Îmbătrânirea populaţiei: probleme actuale 61

ARTICOLE ORIGINALE

Doina Butcovan, Cătălina Arsenescu, G.I.M. Georgescu, Cleopatra Borza, G. Tinică, E. Săndică, V. Diaconescu: Morphological Evaluatioan of the Surgically Removed Aortic and Mitral Valves 66
Silvia Chiriac, Luminiţa Jerca, Didona Ungureanu, Corina Dima-Cozma, Oltiţa Jerca, Anica Iacobovici, Irina Popovici, Nastasia Gheorghiţă, G.I. Pandele: Evaluarea stresului oxidativ şi a antioxidanţilor enzimatici în antrenamentul fizic recuperator pe termen mediu al HTA moderate 74
Gabriela Geleţu, P. Plămădeală, D. Gogălniceanu, H.F. Zeilhofer, Eugenia Popescu, Mihaela Moscalu: Activatorul plasminogenului tip urokinază (uPA) şi inhibitorul său (PAI1), factori noi de prognostic în carcinomul scuamocelular al cavităţii orale 79
S. Teleman, Cristina Anton, Demetra Socolov, Carmen Ungureanu, M. Danciu, Maria Sultana Mihailovici: ASCUS de tip metaplazic. Corelaţii cito-histopatologice 85
Roxana Doboşeru, V.L. Drug, Doina Azoicăi, Dana Mitrică, Cătălina Mihai, Iuliana Taraşi, Ingrid Popa, Cristina Cijevschi Prelipcean, C. Stanciu: Evoluţia aspectului epidemiologic al hemoragiilor digestive inferioare (HDI) 90
Cipriana Ştefănescu, L.V. Boiculese, V. Rusu, Mihaela Costin, D. Hountis, Elena Muşat: Cancer Evolution Assessment Using Artificial Neural Networks 94
D. Niculescu, E. Târcoveanu, Şt. Georgescu, Cr. Lupaşcu, V. Filip, C.N. Neacşu, D. Andronic, D. Ene: Tendinţe şi rezultate în tratamentul acual al cancerului rectal 99
Maria Ursache, Irina Grădinaru, Ruxandra Vlădoiu: Leziuni proliferative mucozale la pacientul vârstnic 107
V. Rusu, L.V. Boiculese, Cipriana Ştefănescu, D. Hountis, Mihaela Costin: Studiu retrospectiv al distribuţiei metastazelor osoase pe 420 scintigrame "corp întreg" 114
T. Stamate, A.R. Budurcă, A.N. Lazăr: Lamboul radial (chinez) în chirurgia mâinii 118
C. Pricop, C. Novac, D. Negru, Cristina Ilie, Adriana Pricop, Veronica Tănase: Pot ajuta alfa-blocantele selective eliminarea calculilor ureterali aflaţi la joncţiunea uretero-vezicală? . 128
V. Radu, C. Novac, N. Suditu, V. Gheorghiu: Experienţa noastră în diagnosticul şi tratamentul tumorilor uroteliale înalte 134

Cr. Lupaşcu, Şt. Georgescu, D. Lăzescu, C. Bradea, Ana-Maria Dascălu, C. Lupaşcu: Histerectomia vaginală asistată laparoscopic (HVAL). Experienţă preliminară pe 25 de cazuri 139

I. Costea, M.R. Diaconescu, Mirela Palade, R. Terinte, M. Glod, Mirela Grigorovici, R. Chiriac, V. Bulimar, B. Viziteu: Bulbantrectomia asociată vagotomiei tronculare în tratamentul chirurgical al ulcerului duodenal 143

D. Gafiţanu, Florentina Pricop, Maricica Păvăleanu: Evaluarea ecografică a patologiei fetale în trimestrul I de sarcină 147

Doina Felea, Silvia Mătăsaru, Silvia Nistor, Luciana Mihăilescu, Antoneta Petroaie, Adriana Cosmescu, Liliana Barbacariu, Otilia Momanu, Ana Maria Slănină, Victoria Maxim: Aspecte ale candidozelor la copil în practica de ambulator 151

D. Cuciureanu, Rodica Prodan: Manifestări disautonomice în polineuropatiile demielinizante inflamatorii acute 155

Cornelia Mihalache, Veronica Oprea, Brânduşa Constantin, Wanda Pintilie, Elena Teslariu, Cristina Pal: Intoxicaţia profesională cu plumb ca patologie de grup. Raportarea unei serii de 12 cazuri clinice 159

Elena Butnaru, Cornelia Mircea, Claudia Butnaru, Luminiţa Agoroaei, Maria Proca, Lucia Alexandrescu, Nicoleta Cotae: Determinarea acidului delta-aminolevulinic la persoanele expuse profesional la plumb 165

Cristina Dehelean, V. Năstase, Anca Dragomirescu, Alina Hegheş, Elena Dinte: Toxicitatea cutanată a lauril sulfatului de sodiu evidenţiată pe model animal 169

Carmen Gafiţanu, Cristina Popescu, Gh. Singurel, Doina Macocinschi: Caracterizarea fizico-chimică a compusului de incluziune alantoină-β-ciclodextrină 173

Florenţa Gherase, Anca Miron, M. Zagnat, Monica Hăncianu, Ursula Stănescu, Em. Grigorescu: Investigaţii fitochimice asupra componentelor flavonoidice prezente în specii ale grupului *Achillea millefolium* L. 177

Margareta Ungureanu, Antonia Poiată, Cristina Tuchiluş: Nouveaux derivés de la 6-méthyle-quinoxaline doués d´activité antimicrobienne 181

Cătălina Stan, V. Năstase, M. Pavelescu, Cornelia Vasile, M. Dumitrache, Florenţa Gherase, Veronica Năstasă: Sinteza unor noi derivaţi ai acidului mandelic cu acţiune conservantă. Sinteza şi studiul toxicităţii acute 185

Odetta Duma: Analysis of Drug Expenditure in Medical Departments from Tertiary Hospitals .. 189

Gabriela Streit, Mariana Voitcu, Rodica Ionaşcu, Ileana Cojocaru: Resursele umane din cadrul Colegiului Farmaciştilor Iaşi 194

CAZURI CLINICE

O. Brumariu, Mihaela Munteanu, Florentina Cucer: Insuficienţa renală acută la nou născut .. 199

L. Şorodoc, Victoriţa Laba, C. Moroşanu, Doina Rădulescu, Beatrice Varvara: Probleme de diagnostic într-un caz rar de hematom cronic expansiv. 203

Carmen Manciuc, A. Vâţă, Carmen Dorobăţ, Roxana Scurtu, Cristina Petrovici, V. Luca: Lamivudina şi α-interferonul în tratamentul unei forme severe de hepatită acută cu virus B ... 207

Irena Răileanu, V. Rusu, J.N. Talbot, N. Aide, A. Hugentobler, Françoise Montravers, Danny Grahek, K. Kerou: Corelaţia tehnicilor imagistice pentru depistarea precoce a metastazelor ososase într-un caz de cancer mamar 210

Ivona Lupaşcu, I.C. Fătu, Demetra Socolov, Valeria Solomiţchi: Diagnosticul şi conduita prenatală în laparoschizis 214

TEHNICI ŞI METODE

V. Filip, Şt. Georgescu, C. Stanciu, Gh. Bălan, E. Târcoveanu, C.N. Neacşu, C. Cîrdei, V.L. Drug: Metoda Endo-Lap în tratamentul litiazei biliare (veziculare şi a căii biliare principale) 220

M. Onofriescu: Tehnici noi de ablaţie endometrială în tratamentul hemoragiilor disfuncţionale . 224

S. Luncă, H. Maissonneuve, J. Marescaux: WebSurg şi universitatea virtuală 230

IN MEMORIAM

Trandafir Angheloni 235

Anica Iacobovici 237

CONTENTS

EDITORIAL

V. Rusu: A Necessary Definition regarding the Journal Roles 7

ADVANCES IN MEDICAL SCIENCES

Ecaterina Turtureanu-Hanganu: The Point on Myelodysplastic Syndromes 9

L. Macovei: Pleiotropic Effects of Therapy in Entothelial Dysfunction Syndrome 17

Andra Teodor, V. Teodor: Side Effects of Antiretroviral Therapy 23

Doina Mihalache: Antibacterial Treatment: Perspectives 27

Cristina Cijevschi Prelipcean, Cătălina Mihai, Carmen Ştefănescu, V.L. Drug: Autoimmune Hepatitis: New Diagnostic and Therapeutic Approach 32

Georgeta Diaconu, Ioana Grigore: Infantile Spasms and West Syndrome 40

G. Asimakopoulos: Pregnancy and Inflammatory Bowel Disease 46

M.D. Scutariu, Anca Indrei: Temporo-mandibular Joint. Morpho-functional Considerations .. 51

Demetra Socolov, R.V. Socolov: The Vaginal Surgery using Slings 56

Georgeta Zanoschi, Maria Liliana Iliescu: Population Aging. Actual Issues 61

ORIGINAL PAPERS

Doina Butcovan, Cătălina Arsenescu, G.I.M. Georgescu, Cleopatra Borza, G. Tinică, E. Săndică, V. Diaconescu: Morphological Evaluatioan of the Surgically Removed Aortic and Mitral Valves 66

Silvia Chiriac, Luminiţa Jerca, Didona Ungureanu, Corina Dima-Cozma, Oltiţa Jerca, Anica Iacobovici, Irina Popovici, Nastasia Gheorghiţă, G.I. Pandele: Evaluation of Oxidative Stress and Enzymatic Antioxidants in Medium Term Physical Training of Moderate Hypertension 74

Gabriela Geleţu, P. Plămădeală, D. Gogălniceanu, H.F. Zeilhofer, Eugenia Popescu, Mihaela Moscalu: Urokinase-type Plasminogen Activator (uPA) and its Inhibitor (PAI1) - New Prognostic Factors in Oral Cell Squamous Carcinoma 79

S. Teleman, Cristina Anton, Demetra Socolov, Carmen Ungureanu, M. Danciu, Maria Sultana Mihailovici: ASCUS of Metaplastic Type. Cyto-histopatological Correlations 85

Roxana Doboşeru, V.L. Drug, Doina Azoicăi, Dana Mitrică, Cătălina Mihai, Iuliana Taraşi, Ingrid Popa, Cristina Cijevschi Prelipcean, C. Stanciu: The Changing Spectrum of Lower Gastrointestinal Haemorrhages 90

Cipriana Ştefănescu, L.V. Boiculese, V. Rusu, Mihaela Costin, D. Hountis, Elena Muşat: Cancer Evolution Assessment Using Artificial Neural Networks 94

D. Niculescu, E. Târcoveanu, Şt. Georgescu, Cr. Lupaşcu, V. Filip, C.N. Neacşu, D. Andronic, D. Ene: Tendencies and Results in rectal cancer Treatment 99

Maria Ursache, Irina Grădinaru, Ruxandra Vlădoiu: Prolipherative Mucosal Lesions on the Elderly People 107

V. Rusu, L.V. Boiculese, Cipriana Ştefănescu, D. Hountis, Mihaela Costin: A Retrospective Study of Bone Metastases Distribution on 420 Whole Body Scans 114

T. Stamate, A.R. Budurcă, A.N. Lazăr: The Radial (Chinese) Flap in Hand Surgery 118

C. Pricop, C. Novac, D. Negru, Cristina Ilie, Adriana Pricop, Veronica Tănase: Can Selective Alpha-blokers Help the Spontaneous Passage of the Stones Located in the Uretero-bladder Jonction 128

V. Radu, C. Novac, N. Suditu, V. Gheorghiu: Oue Experience in Diagnostic and Treatment of the Upper Urothelial Tract Tumors 134

Cr. Lupaşcu, Şt. Georgescu, D. Lăzescu, C. Bradea, Ana-Maria Dascălu, C. Lupaşcu : Laparoscopic Assisted Vaginal Hysterectomy (LAVH). Overview on 25 Cases Serie 139
I. Costea, M.R. Diaconescu, Mirela Palade, R. Terinte, M. Glod, Mirela Grigorovici, R. Chiriac, V. Bulimar, B. Viziteu : Bulbantrectomy Associated with Truncal Vagotomy in the Surgical Treatment of Duodenal Ulcer 143
D. Gafiţanu, Florentina Pricop, Maricica Păvăleanu : Ultrasonographic Assessment of the Fetal Pathology in the First Trimester of Pregnancy 147
Doina Felea, Silvia Mătăsaru, Silvia Nistor, Luciana Mihăilescu, Antoneta Petroaie, Adriana Cosmescu, Liliana Barbacariu, Otilia Momanu, Ana Maria Slănină, Victoria Maxim : Aspects of the Children's Candidiasis in Outpatient Practice 151
D. Cuciureanu, Rodica Prodan : Autonomic Dysfunction in Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy 155
Cornelia Mihalache, Veronica Oprea, Brânduşa Constantin, Wanda Pintilie, Elena Teslariu, Cristina Pal : Chronic Lead Poisoning Like a Group Pathology. Clinical Report of 12 Cases 159
Elena Butnaru, Cornelia Mircea, Claudia Butnaru, Luminiţa Agoroaei, Maria Proca, Lucia Alexandrescu, Nicoleta Cotae : Δ-aminolevulinic Acid Measurement in Lead Professionaly Exposed Persons 165
Cristina Dehelean, V. Năstase, Anca Dragomirescu, Alina Hegheş, Elena Dinte : Skin Toxicity of Sodium Laurylsulfate Distinguished within an Animal Model 169
Carmen Gafiţanu, Cristina Popescu, Gh. Singurel, Doina Macocinschi : Physical and Chemical Characterization of Alantoin-β-ciclodextrin Inclusion Complex 173
Florenţa Gherase, Anca Miron, M. Zagnat, Monica Hăncianu, Ursula Stănescu, Em. Grigorescu : Phytochemical Investigations Regarding the Flavonoidic Compounds of Some Species Belonging to the *Achillea millefolium* L. Group 177
Margareta Ungureanu, Antonia Poiată, Cristina Tuchiluş : New 6-Methylene-quinoxaline Derivatives with Antimicrobial Activity 181
Cătălina Stan, V. Năstase, M. Pavelescu, Cornelia Vasile, M. Dumitrache, Florenţa Gherase, Veronica Năstasă : Synthesis of New Mandelic Acid Derivatives with Preservative Action. Synthesis and Acute Toxicity Study 185
Odetta Duma : Analysis of Drug Expenditure in Medical Departments from Tertiary Hospitals 189
Gabriela Streit, Mariana Voitcu, Rodica Ionaşcu, Ileana Cojocaru : Human Resources in Iaşi Pharmacists Association 194

CASE REPORTS

O. Brumariu, Mihaela Munteanu, Florentina Cucer : Acute Renal Failure in Newborn 199
L. Şorodoc, Victoriţa Laba, C. Moroşanu, Doina Rădulescu, Beatrice Varvara : A Case of Chronic Expanding Hematoma : Diagnosisi Problems 203
Carmen Manciuc, A. Vâţă, Carmen Dorobăţ, Roxana Scurtu, Cristina Petrovici, V. Luca : Lamivudine and α-IFN Treatment of a Severe Case of Acute Hepatitis B 207
Irena Răileanu, V. Rusu, J.N. Talbot, N. Aide, A. Hugentobler, Françoise Montravers, Danny Grahek, K. Kerou : Imagistic Techniques Correlation for the Earlier Bone Metastases Detection in a Breast Cancer Case 210
Ivona Lupaşcu, I.C. Fătu, Demetra Socolov, Valeria Solomiţchi : Prenatal Diagnosis and Management of Laposchisis 214

TEHNIQUES AND METHODS

V. Filip, Şt. Georgescu, C. Stanciu, Gh. Bălan, E. Târcoveanu, C.N. Neacşu, C. Cîrdei, V.L. Drug : Endo-Lap Method in the Management of Biliary Lithiasis 220
M. Onofriescu : New Endometrial Ablation Techniques in Dysfunctional Uterine Bleeding Treatment 224
S. Luncă, H. Maissonneuve, J. Marescaux : WebSurg and the Virtual University 230

IN MEMORIAM

Trandafir Angheloni 235
Anica Iacobovici 237

EDITORIAL

O DEFINIRE NECESARĂ A ROLURILOR REVISTEI

În materie de reviste medicale româneşti se pot auzi sau citi opinii dintre cele mai diverse. De la contestarea fără echivoc („*reviste pe care nu le citeşte nimeni, sau de care nu a auzit nimeni*") până la susţinerea nejustificată a unor reviste a căror precaritate este vizibilă fără un efort prea mare, reviste menţinute printr-un entuziasm local exagerat sau prin orgoliul de autor cu orice preţ. Dar a considera, în spiritul locuţiunii latine *ejusdem farinae*, inutilitatea tuturor revistelor medicale româneşti este o eroare.

Înainte de a observa, cu argumente, în ce condiţii îşi justifică actualmente apariţia o revistă medicală autohtonă, trebuie să menţionăm că revistele medicale au avut un rol major în evoluţia medicinii româneşti. A demonstrat-o magistral profesorul *Dan Setlacec* în cele două volume ale sale intitulate "*Medicina românească - Medicină europeană*". Cine vrea să se convingă poate consulta cu folos şi "*Istoria presei medicale în România*" de dr. *V. Gomoiu*, publicată sub egida *Institutului de Istoria Medicinii*, Bucureşti, 1936. Monumentala lucrare are 740 de pagini şi atestă că „*adevărata istorie a Presei Medicale din România*" începe la Iaşi, unde a apărut „*prima revistă cu nume şi cu conţinut medical. Este vorba de* ***„Povăţuitorul sănătăţei şi a economiei"***, *redactat de C. Vârnav*" (op. cit. p. 15).

Acum, în medicina românească este din nou prezentă şi motivată aspiraţia către rangul european de odinioară. Unele semne de revenire, deocamdată puţine, sunt deja o realitate. Dacă ne referim însă la revistele medicale, această aspiraţie este încă şi mai dificilă. Printre contestatarii periodicelor autohtone, cei mai ferventi aduc adesea ca argument *factorul de impact* foarte mic al revistelor româneşti, în raport îndeosebi cu cele circa 3500 de reviste ştiinţifice selectate de către *Institutul pentru Informaţie Ştiinţifică* (ISI) din cele peste 150000 de publicaţii din întreaga lume.

Cele 3500 de reviste din toate ştiinţele sunt semnalate prin intermediul săptămânalului *Current Contents* şi se apreciază că ele conţin circa 90% din producţia ştiinţifică mondială. Calitatea acestor reviste se asigură printr-un *peer review* sever, fără concesii. În grupul celor circa 3500 ale „*curentului principal*" (*mainstream*) din România nu au juns până în prezent decât 3-4 reviste de chimie, printre care şi *Cellulose Chemistry and Technology*, editată la Institutul „P. Poni" din Iaşi.

Ce şansă mai au celelalte reviste, care nefiind incluse în "*înalta societate*" au o vizibilitate redusă? Să fie ele condamnate în bloc la un anonimat absolut? Nu, mai întâi pentru că unele din aceste reviste, este drept piţine, pot deveni candidate pentru includerea în "*curentul principal*", pe lângă faptul că şi în unele reviste de linia a doua, denumite de unii "*de mâna a doua*", se pot găsi articole originale de calitate. Este ceea ce a constatat şi *The National Library of Medicine* selectând circa 3800 de reviste cuprinse în *Index Medicus*. *Revista Medico-Chirurgicală a Societăţii de Medici şi Naturalişti din Iaşi* face parte de ani buni, din vremea când era condusă de Prof. Dr. *Gr. Teodorovici*, din această selecţie, împreună cu alte 11 reviste româneşti, toate din Bucureşti. Prezenţa revistei noastre în *Index Medicus* asigură un grad de vizibilitate, iar autorii care au publicat articole de interes

în revistă o ştiu, pentru că uneori sunt citaţi, iar alteori li se solicită extrase sau date suplimentare, dacă lucrarea a fost publicată în română. O condiţie esenţială este calitatea rezumatului lucrării tradus în engleză. Se confirmă ceea ce susţinea recent *Eugene Garfield*, unul dintre fondatorii scientometriei şi a *factorului de impact*: *„The idea that non-English language journals do not have a chance to be cited is untrue”*.

Pe de altă parte, că în materie de publicaţii medicale româneşti domină haosul nu este nici o îndoială. De aceea, iniţiativa CNCSIS de a introduce acreditarea revistelor conform unor criterii clare şi riguroase este necesară. Până în prezent au fost acreditate 43 de reviste medicale, *Revista Medico-Chirurgicală* ocupând, în urmă cu 2 ani, primul loc într-un clasament nepublicat, vestea fiindu-ne transmisă de unul dintre evaluatori.

Dacă din cele de mai sus rezultă că *Revista Medico-Chirurgicală* îndeplineşte în mod acceptabil funcţia principală a unei reviste, aceea de diseminare, transmitere a informaţiei publicate. Creşterea calităţii revistei în viitor depinde de evoluţia calităţii cercetării ştiinţifice în cadrul şcolii medicale ieşene, de colaboratorii externi, dar şi de munca grupului redacţional, ajutat de specialişti din diferite domenii pentru selecţia articolelor sau formularea de recomandări pentru ameliorarea conţinutului acestora, când este cazul (*peer-review*).

Dar pe lângă funcţia principală, asupra căreia ne-am oprit îndelung, *Revista Medico-Chirurgicală* mai are următoarele roluri:

1. *Susţinerea unei vieţi ştiinţifice şi academice normale, inclusiv în zona de influenţă directă a şcolii medicale ieşene.*
2. *O cale rapidă pentru publicarea lucrărilor originale, inclusiv o etapă preliminară publicării unor articole în revistele aparţinând „curentului principal”.*
3. *Un mijloc de formare-educaţie sau de perfecţionare a autorilor în materie de scris ştiinţific.*
4. *Un rol în prezentarea documentată a progreselor în cercetarea ştiinţifică biomedicală şi de semnalare a priorităţilor reale.* Se poate sugera astfel o orientare mai realistă a cercetării ştiinţifice din comunitatea universitară.
5. *Un mijloc de prezentare şi de susţinere a curentelor actuale din medicină, de exemplu, medicina bazată pe probe ştiinţifice (EBM).*
6. *O funcţie de arhivare, Revista Medico-Chirurgicală reprezentând "memoria comunităţii", atât în planul cercetării ştiinţifice cât şi al evenimentelor importante.*
7. *Stimularea unei competiţii profesionale corecte şi prevenirea fraudei ştinţifice.*
8. *Un mijloc de a stabili relaţii de schimb cu alte reviste, ca şi cu editurile medicale, prin publicarea de recenzii ale unor cărţi.*
9. *Susţinerea imaginii şcolii medicale ieşene şi a coeziunii membrilor comunităţii academice.*

Fiecare dintre aceste roluri ar merita un comentariu. Ne oprim însă aici, cu precizarea că la o întâlnire cu preşedinţii secţiilor şi cercurilor, la care poate participa orice colaborator potenţial al revistei, acest editorial ar putea reprezenta un punct de pornire într-o dezbatere asupra revistei.

Prof. Dr. V. Rusu

redactor şef

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 1

THE POINT ON MYELODYSPLASTIC SYNDROMES

Ecaterina Turtureanu-Hanganu
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine
"Sf.Spiridon" Hospital Clinic of Hematology

THE POINT ON MYELODYSPLASTIC SYNDROMES (Abstract): The Myelodysplastic Syndromes (MDS) are heterogeneous borderline diseases, with propensity to transform into acute leukemia. Some paradoxes need more attention either in experimental and clinical approach: the clonal proliferation, involving all the hematopoietic lines, but associated with a relatively long evolution which ends not always into acute leukemia; involvement of cytokines, but a poor therapeutical response to anti-cytokine therapy; the surprisingly good effect of the "differentiating "drugs in vitro and the poor response in vivo. The prognostic scores according to cytological, histological and genetic criteria, and the therapeutical approach are discussed.

Key words: MYELODYSPLASTIC SYNDROMES, PRELEUKEMIA, PROGNOSIS, THERAPY

DEFINITION

The Myelodysplastic Syndromes (MDS) are a clonal proliferative disorder characterized by one or more peripheral cytopenias due to ineffective and abnormal hematopoiesis.

The actual increasing interest seems to be due to the following elements:

-the increasing incidence of MDS;

-the propensity to transform into an acute leukemia;

-the positive and differential diagnostic difficulties;

-the disjunction between the clonal aspect of proliferation with multiple cytogenetic and molecular abnormalities, which suggests a rapid evolutive neoplastic disease and the indolent evolution;

-the aleatory therapeutical response, despite the logical pathogenic approach sustained by the encouraging results *in vitro*.

HISTORY

Under different terms (Table I), according to its multivarious clinical and biological aspects, the myelodysplasia has been described since the beginning of the twentieth century. The name of "hematopoietic dysplasia", shortened later as "myelodysplasia" has been suggested in 1975, by Marcel Bessis, Jean Bernard et al., at a conference on unclassifiable leukemias, held in Paris (8). Despite the quarrels concerning the most adequate name (and the surprisingly lack of historic accuracy of some very respected contemporary authors on the priority of the actual name - Wintrobe, 9), all the authors are unanimous to suggest the high potential of the cytopenias with dysplastic bone marrow to develop an acute leukemia, as well as their therapeutic refractoriness.

ETIOLOGY

To discuss it in terms of etiological factors is an embarrassing task, because all the current chemical, ionizing, bacteriological etc. pollutants of the environment generally involved in acute leukemias, might be somehow involved in myelodysplastic

TABLE I

Some Important Steps in Chronology and Terminology of the MDS

Term	Year	Authors
Refractory anemia	1938	Rhoades and Barker
Odo-leukemia	1942	Chevallier
Preleukemic anemia	1949	Hamilton-Paterson
Preleukemia	1953	Block
Hematopoietic dysplasia	1975	Bessis, Jean Bernard
Myelodysplastic syndromes	1982	Bennett

syndromes too, as DNA-damaging agents. In the same way, chemotherapeutics as topoisomerase inhibitors, as well as the alkylating drugs may induce a great variety of secondary (posttherapeutic) myelodysplasias. In some cases, an autoimmune phenomenon seems to be also involved ("autoimmune myelodysplasia" (6), which morphologically resembles "refractory anemia"). But all these factors become aggressive on a peculiar personal and familial (genetic ?) background only, unfortunately poorly understood now.

PATHOGENESIS

1.-The clonal origin of the MDS is suggested by three categories of facts:

-studies in women with MDS who are heterozygotes for glucose-6-phosphate-dehydrogenase or with some X-linked deficiencies where the stem-cells and sometimes the lymphocytes have an isoenzyme or an unique deficiency only;

-fluorescent in situ hybridization of the interphase blood cells in patients with 7 or 8 monosomy;

-molecular genetic studies in patients with MDS, which reveal in about 60% an identifiable mutation : RAS, FMS , p53 ;

2.-In generation and evolution of the MDS, a significant part seems to be due also to the cytokines (6) because:

-the suppressive cytokines affect rapidly-dividing cells: during the MDS, there is a history of infertility in 15-20% of cases;

-the active fraction of marrow cells is increased in MDS, leading to hypercellularity, but at the same time, undergo apoptosis; important is that the stromal cells in bone marrow of the MDS undergo also apoptosis, which implies that there is a local factor, not (only) a genetic one : the cytokines would produce such an effect (B.M.Small); the apoptosis induced by the cytokines is due to a peculiar family of cysteine proteases ("caspases") which attack the aspartate sites on proteins, cleaving and inactivating DNA-reparing enzymes;

-TNF-alpha is increased in about 3 of the MDS patients, as well as the IL1-beta cytokine. TNF-alpha acts specific on hematopoietic cells, according to the maturity degree:

1.-the immature CD34+ cells are induced to proliferate;

2.-the mature CD34- cells undergo apoptosis;

Consequently, there appears an increased hypercellular bone marrow with high proliferative rate, but associated with apoptosis and pancytopenia;

3.-In some cases (<2% of MDS), an autoimmune phenomenon seems to be involved: an IgG autoantibody, directed against CD36 gives severe anemia and reticulocytopenia with high percentage of erythroblasts in the bone marrow and dismegakaryopoiesis. At one moment of the evolution, the patients have had aplastic anemia or pure red cell aplasia.

SYMPTOMS AND SIGNS

The clinical aspects depend on the degree of impairment of hematopoiesis (6,8):

· the initial symptoms and signs suggest the well-known "paraneoplastic syndrome": weakness, asthenia, palor, loss of appetite, weight loss, eventually mild fever and sweat;

· in evolution , progressively appear fever, bleeding, a more or less severe anemia , gray color of the skin, abdominal discomfort due to splenic and liver enlargement .

· as the impairment of hematopoiesis accentuates, functional impairment of all the organs and systems appear: left ventricular insufficiency, unstable angina, renal insufficiency, impairment of the central nervous system etc.

LABORATORY FINDINGS

The most common finding: anemia with macrocytosis and low reticulocyte count as compared with the degree of the anemia; alkterations of the shape and of the enyme of the RBC may appear sometimes: ovalocytes, microspherocytes, teardrop erythrocytes, schizocytes or any other atypical shape of the RBC may be found; the deficit of the pyruvate-kinase is common as well as an increased sensitivity of the RBC's membrane to the complement resulting thus in a mild-to severe hemolytic anemia ; an increased production of the hemoglobin A2, or hemoglobin F or, in very rare cases, of the hemoglobin H, with conglutination of the excess hemoglobin chains on the inner surface of the RBC's membrane and mild to severe secondary hemolysis may appear, like in thalassaemia; the alteration of the membrane antigens of the RBC may result in a modification of the patient's blood group;

The platelet count may be normal or decreased, sometimes at very low values; the platelets may vary in size and are sometimes hypogranular, with various degrees of functional impairment;

The WBC count may be increased, normal or decreased with structural abnormalities : the neutrophils and eosinophils may present abnormal cytoplasmic granulations; pseudo-Pelger-Huet cells may be seen; a monocytosis, sometimes severe (in CMML) may be seen also; a chronic, mild and unexplained monocytosis may precede the MDS (years); the impairment of the functional capability of the granulocytes is common ; as a biochemical expression of the relatively high turn-over of the granulocytes and monocytes, a lysozyme increase value in blood and urine is constant; in some cases, lymphocytes may present defects in count, structure and function, suggesting thus that the clonal alteration appeared in the stem cell;

The bone marrow puncture may reveal a hyper, normo- or hypocellular marrow, with the same structural abnormalities as in the peripheral blood; sometimes a striking prevalence of the myeloblasts may be seen (as in the RAEB or RAEB-t). An increase percent of syderoblasts is common; the syderoblasts are pathologic in any MDS, but there are two aspects: intermediate sideroblasts (with cytoplasmic vacuoli containing ferritin) and "ringed" sideroblasts, when the iron is stored in mithocondria, which are associated with an increased progression into acute leukemia.

The bone marrow biopsy sustains the diagnosis by the disorganization of the cellular and stromal architecture, increase of the reticulin fibrils, progressive fibrosis; Clusters of abnormal blasts are seen in the central area in RAEB and RAEB-t; micromegakaryocytes may also be seen, sometimes in clusters, situated lateral from the parasinusoidal area;

Other pathological laboratory features reflects the degree of impairment of the different organs and systems secondary to the blood dysplasia: renal failure, liver cytolysis, high uric acid level, hydro -

electrolytic imbalance.

CELLULAR CLASSIFICATION OF THE MDS

According to the different degrees of disordered hematopoiesis , the MDS have been classified in the following 5 categories (the French-American-British="FAB" classification)(6,8)(Table II):

Refractory Anemia (RA)(20-30% of patients with MDS):

· -megaloblastoid anemia with normal myeloid and megakaryocytic series in the bone marrow ;

· -in peripheral blood : macro-megalocytic anemia with reticulocytopenia ;

· -evolution: 2-5 years; transformation to acute leukemia is rare ;

Refractory Anemia with Ringed Sideroblasts (RAS)(2-5% of patients):

· -identical to the RA, but in the bone marrow, at least 15% of the sideroblasts are ringed ;

· -evolution : identical to the RA ;

Refractory Anemia with Excess Blasts (RAEB)(about 30% of patients):

· -severe dyhematopoiesis on all the three lines: erythroid, myeloid, megakaryocytic ;

· -chromosomal abnormalities: in about 60% of cases ;

· -the bone marrow contains 5-20% myeloid blasts ;

· -in the peripheral blood: 1-5% myeloid blasts may circulate ;

· -median survival: 6-9 months ;

· -progression to acute leukemia: 40% of cases ;

Refractory Anemia with Excess Blasts in Transformation (7)(RAEB-t)(25% of cases present with this type):

· -all the three lines are severe impaired; in the bone marrow: 20-30 % are blasts; Auer rods may be seen ;

· -in the peripheral blood: more than 5% circulating blasts ;

· -evolution to acute leukemia: 75% of patients ;

· -survival: less than 6 months; if progression to acute leukemia, the response to the therapy is poorer than in acute leukemia ab initio .

· -there are two subgroups:

a.-young patients,who appear as having an acute nonlymphoblastic leukemia, with organomegaly, low blast percentage, many blasts with Auer's rods and respond to acute leukemia therapy ;

b.-older patients, with no organomegaly and poor response to antileukemic therapy.

Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML)(20% of cases with MDS)

· -characteristic: circulating monocytes, sometimes bizarre, are > or =1000/cmm; circulating monoblasts and myeloid blasts may be present; hepatosplenomegaly is frequent; gum infiltration absent; WBC may be high, normal or low ;

TABLE II

The FAB Classification of the MDS

Terminology	Blasts % in bm	Blasts % in Periph. Blood	Ring syderoblasts	Monocytes >1000/ml
Refractory anemia (RA)	<5	<1	<15	-
RA with ring syderoblasts (RAS)	<5	<1	>15	-
RA with excess blasts (RAEB)	5-20	<5	variable	-
RA with excess blasts in transform. (RAEB-t)	20-30	>- 5 Auer´rods	variable	+/-
Chronic Myelomono-cytic Leukemia (CMML)	<-20	<5	variable	+

- **cytopenia /or monocytosis +**
- **dysplastic hypercellular or hypocellular bone marrow (with or without excess of blasts, with or without ringed sideroblasts) + chromosomal abnormalities.**

Fig. 1. Algorithm for diagnosis

· -in the bone marrow: 5-20% blasts ;

· -mild anemia and mild thrombocytopenia but with normal precursors in the bone marrow may be also present ;

· -increased lysosyme levels in serum ;

· -colony forming capacity is increased and leukocytes of the patients have colony-stimulating activity (unlike RAEB) ;

· -chromosmal abnormalities : in 20-50% of cases ;

· -evolution to acute leukemia : in 30% of cases.

· -survival : 14-18 months.

The former type of myelodysplastic syndrome (one of the first described as a "preleukemic syndrome"), namely the peripheral pancytopenia with hyperplastic bone marrow, has no more a place in the FAB classification: it was considered either as a refractory anemia or a refractory anemia with excess blasts, but actually, it tend to be considered again as a separate type in the classification of the MDS.

More recently, FAB distinguishes two groups on the basis of marrow cellularity:

1.-Normal to increased cellularity:

· -acquired idiopathic sideroblastic anemia ;

· -refractory anemia with excess blasts ;

· -refractory anemia with excess blasts in transition ;

· -refractory anemia fitting no other classification ;

· -chronic myelomonocytic leukemia ;

2.-Decreased marrow cellularity at some point in the course:

· -aplastic anemia ;

· -PNH ;

· -"marrow failure with cellular marrow" ;

On the other side, there are other syndromes which may evolve into an acute leukemia, as: the amegakaryocytic thrombocytopenia; chronic hypoplastic neutropenia and, surprisingly, the eosinophilic fasciitis (a peculiar aspect of the scleroderma, which associates with hypergammaglobulinemia, immunologic cytopenias, aplastic anemia, eventually non-Hodgkin's lymphoma).

According to other criteria for classification, the MDS may be:

-primitive ("de novo") ;

-post-therapeutic ("secondary" MDS); there are important differences concerning the prognosis and the therapeutical response between these two categories (1): the primitive MDS seem to have a better prognosis .

DIAGNOSIS

The algorithm for the diagnosis of MDS is presented in fig. 1.

PROGNOSIS

According to the International Prognostic Scoring System (IPSS), there are the following criteria that define the prognosis in MDS (after B.M.Small-6):

1.- Cytological criteria: the bone marrow blast percentage, karyotype and presence of cytopenias :

-blast percentage :

· -Score 0 for <5% blasts ;

· -Score 0.5 for 5-10 % ;

· -Score 1.5 for 11-20% ;

· -Score 2.0 for 21-30% ;

-karyotype :

- -Score 0 for "good prognosis" group (normal karyotype, -Y,del(5q) or del(20q) ;
- -Score 1.0 for "poor prognosis" group (three or more abnormalities or chromosome 7 abnormalities) ;
- -Score 0.5 for "intermediate prognosis" group (other chromosomal abnormalities) ;

-cytopenias, defined as : Hb < 10gdL, neutrophil count < 1000/uL and platelet count < 100,000/uL ;

- -Score 0 for 0 or 1 cytopenia ;
- -Score 0,5 for 2 or 3 cytopenias ;

According to the cytological criteria, four risk groups can be distinguished, based on total point score (see also the Table III) :

I.-Low : total score = 0 ;

II.-Intermediate-1 : total score 0.5-1.0 ;

III.-Intermediate-2 : total score 1.5-2.0 ;

IV.-Poor : total score : 2.5 or above.

FAB subclass and advance age also influence prognosis.

2.- Histological criteria for prognosis :

-by using immunohistochemical techniques, staining for chloroacetate esterases, CD15,CD68,HLA-DR,CD3 and lectin ;

-by observing the abnormally localized immature precursors (ALIP) in intratrabecular region of marrow,

-it is possibly to define the following four groups of prognosis :

-Group 1 with erythroid hyperplasia, no ALIP ;

-Group 2 with myeloid hyperplasia and (myeloid) ALIP :

-Group 3, with marrow hypoplasia ;

-Group 4, with significant fibrosis.

More recent studies (3) reveal that aberrant phenotypes appear in >90% of patients, which help the diagnosis and have possibly, a prognostic significance.

3.- The presence of N-ras mutations, as detected by PCR, is associated with poor prognosis, shortened survival and increased risk of leukemic transformation. It occurs in about 10 % of cases and does not correlate with the cytologic subtype

(Paquette - cit. by 6) ; the degree of WT1 expression seems to crrelate significantly with the IPSS (2).

THERAPY

Unfortunately, the therapy is still disappointing, especially for the secondary MDS. The following procedures are to be tried :

1.- Symptomatic : supportive care, with blood transfusion, iron chelators (Desferrioxamine), parenteral nutrition, antibiotics, diuretics etc. every time when necessary ;

2.- Pathogenic :

A.- recombinant growth factors :

-GM-CSF : is ascertained to increase the WBC in about 8)% of cases, as well as the other lines, but to a lesser extent. As adverse effect : it is considered to enhance the progression into acute leukemia, especially in CMML and when there is already a level of blasts in the bone marrow over 14% ;

TABLE III

Prognostic Scoring Systems in MDS

Risk Category	Median Survival (yr)	AML Evolution (yr)*
Good	5.7	9.4
Intermediate-1	3.5	3.3
Intermediate-2	1.2	1.1
Poor	0.4	0.2

*Time until 25% of patients in the risk group develop Acute Myeloblastic Leukemia (AML)

-G-CSF : has the same effect on WBC as the GM-CSF, but no effect on the other lines ; after discontinuing the therapy, the WBC return to baseline within the following 3 weeks ; sometimes, thrombocytopenia may appear (in 30 % of cases) ;

-Erythropoietin (EPO) : except for the patients with sideroblastic anemia, there is a good therapeutical response to erythropoietin, (probably significant better in patients with low levels of endogenous erythropoietin) ; it is to be expected thus a rate of response of 50% ;

-combined G-CSF and EPO : this combination has synergism over either agent used alone ; the rate of response doesn't correlate with the cytological type of MDS. The overall response rate is 40% of cases ;

B.- cytokine therapy :

-IL-3 increases the WBC in all the patients ; it has little or no effect on other cellular lines, but the therapeutical use is still controversial, because sometimes may stimulate the disease progression ; association of the IL-3 with GM-CSF seems to exert a severe toxicity ;

-Interferon : is effective on leukemic cellular lines (in 30-50% of MDS), but with a secondary suppression of the normal myelopoiesis ;

C.- anti-cytokine therapy : is considered to be a very interesting approach of the MDS, because of the involvement of the TNF-alpha in the pathogenesis of the MDS (see above) ; it has been demonstrated that a combination between Pentoxifylline, Ciprofloxacin and Dexamethasone (a PCD-schema) induces response in about 42% of patients with MDS. Because the underlying stem-cell defect still remains, the response is not complete, but the PCD may be followed, if necessary, by a more aggressive therapy. How act the components of this schema ?

-Pentoxifylline : interrupts the production of intracellular diacylglycerol, a 2nd messenger produced in response to cytokine ;

-Ciprofloxacin : decreases the metabolic clearance of the Pentoxifylline ;

-Dexamethasone : inhibits the translation of cytokine mRNA into protein ;

It is important to note that :

-Lysophylline, the active metabolite of Pentoxifylline, is much more effective, but must be given parenterally ;

-PCD-schema associated with Amifostine (which is a chemoprotectant drug) seems to be more effective than any schema or drug alone.

D.- "Differentiating agents" : because in culture of hematopoietic cells from the patients with MDS these agents may reverse the abnormal pattern of growth to a normal one, it has been supposed that they have the same effect in vivo, but, after a period of enthusiastically use, the results have been proven disappointing :

-ARA-C (cytosin-arabinoside), in low doses : 20 mg/sqm, daily, for 14-21 days, is an attractive therapy in MDS with excess of blasts in transformation ;

-retinoic acid : the all-transretinoic acid produces a poor response ;

the 13-cis-retinoic acid, at 100 mg/sqm/day may improve cytopenia after several weeks of therapy, but with secondary toxic effects ;

-vitamin D3 : tolerable doses in vivo have no effect ;

E.- immunosuppressive drugs : a recent pilot study(4) suggest that the antithymocyte globulin is efficient in treatment of the patients with "low-risk"MDS (a total of 62% responses), as well as the cyclosporin A (5).

3.- Other therapeutic approaches :

-bone marrow translantation : the" classic" recommendation is to use it every time when the patient is below age 35 and has a compatible donor ; more recently, the indication is resumed to young patients (< age 40) with primary preleukemia and without increased blasts or significant marrow fibrosis, without an abnormality of the 7th

chromosome or complex chromosome abnormalities (because the karyotype affects the prognosis). The mortality of the procedure is 25-45% ; the 4-years survival after transplantation is about 40% ;

-non-cytostatic drugs:

· -Danazol: may be effective, especially in thrombocytopenic patients, but there is necessary a long-term therapy;

· -corticosteroids may be effective in rare cases;

· -vitamins,folate, iron are not effective;

-cytostatic drugs:

· -Etoposide: seems to be effective in CMML and in RAEB-t, either orally or in parenteral adminisration, 50 mg /day, 2-7 times/week;

· -Topotecan: in a preliminary study, produced complete remission in 30% of patients with MDS (especially with CMML).

In conclusion, the MDS may be considered as a borderline complex group of diseases; the therapeutical approach, especially the pathogenic one, may offer new horizons in the management of acute leukemia.

REFERENCES

1. Armitage JO, Carbone PP, Connors JM et al. Treatment-related myelodysplasia and acute leukemia in non-Hodgkin's lymphoma patients. *J Clin Oncol* 2003; 21 (5): 897-906.
2. Cilloni D, Gotardi E, Messa F et al. Significant correlation between the degree of WT1 expression and the International Prognostic Scoring System Score in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2003; 21 (10): 1988-1995.
3. DelCanizo MC, Fernandez ME, Lopez A et al. Immunophenotypic analysis of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2003; 88 (4): 402-407.
4. Killick SB, Mufti G, Cavenagh JD et al. A pilot study of antithymocyte globulin (ATG) in the treatment of patients with "low-risk" myelodysplasia. *Br J Haematol* 2003; 120 (4): 679-684.
5. Shimamoto T, Ohyashiki K. Immunosuppressive treatments for myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 2003; 44 (4): 593-604.
6. Small BM. Myelodysplastic syndromes. 2 Oct. 2001. wysiwyg://9/http://www.smbs.buffalo.edu/med/hem/mds.html
7. Strupp C, Gattermann N, Giagounidis A et al. Refractory anemia with excess of blasts in transformation: analysis of reclassification according to the WHO proposals. *Leuk Res*; 27 (5), 397-404.
8. *** *Williams Hematology*. 6th ed. Beutler E, Coller BS et al. eds. New York: McGraw-Hill Medical Publ Division, 2001, 1029-1046.
9. *** *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th ed. Lee GR, Forester J et al. eds. Egypt: Williams &Wilkins Mass Publ Co, 1999, 2320-2341.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 1

EFECTELE PLEIOTROPE ALE TERAPIEI SINDROMULUI DE DISFUNCŢIE ENDOTELIALĂ

L. Macovei
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
Centrul de Cardiologie Iaşi

PLEIOTROPIC EFFECTS OF THERAPY IN ENDOTHELIAL DYSFUNCTION SYNDROME (Abstract): Endothelial dysfunction syndrome initiates and usually accompanies the atherosclerotic process. Through their antioxidantive, antiinflammatory, antiproliferative and antithrombotic role, the angiotensin-converting enzyme inhibitors, statins, the third generation of calcium antagonists, aspirin and salicylate derivates slow down, stop and improve the endothelial dysfunction, beeing a real therapy of atherosclerosis. **Key words**: ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, ACE INHIBITORS, STATINS, CALCIUM ANTAGONISTS, ASPIRIN

SINDROMUL DE DISFUNCŢIE ENDOTELIALĂ

Modificările care preced formarea leziunilor de ateroscleroză au loc la nivelul endoteliului vascular, definind sindromul de disfuncţie endotelială (1,2,3,4):

Creşterea permeabilităţii endoteliale pentru lipoproteine şi alţi constituienţi plasmatici, proces mediat de oxidul nitric (NO), prostaciclină, „platelet derivated growth factor (PDGF), angiotensina II (Ag II), endotelină. Sub acţiunea radicalilor liberi de oxigen eliberaţi din macrofagele tisulare, LDL-colesterolul ajuns la nivelul intimei este oxidat, proces ce se desfăşoară cu eliberare de lisofosfatidilcolină care activează celulele endoteliale, acestea punând în evidenţă factori de adeziune pentru monocitele şi limfocitele T circulante. Pe de altă parte, LDL-colesterolul oxidat reduce eliberarea de NO din celulele endoteliale şi creşte permeabilitatea endotelială.

Creşterea capacităţii de adeziune a endoteliului prin creşterea expresiei moleculelor de adeziune: E-selectina, P-selectina, „intercellular adhesion molecule-1" (ICAM-1), „vascular-cell adhesion molecule-1" (VCAM-1).

Stimularea capacităţii de adeziune a leucocitelor şi plachetelor la endoteliu, proces mediat de L-selectină, beta 2-integrine (complexul CD 11 şi CD 18), „platelet endothelial cell adhesion molecule 1".

Migrarea monocitelor în stratul subendotelial al intimei, sub acţiunea „monocyte chemotactic protein 1" (MCP-1), interleukinei (IL) 8, PDGF şi osteopontinei. Monocitele se diferenţiază în macrofage sub acţiunea unei citokine, „monocyte colony stimulating factor" (M-CSF), macrofage care acumulând particule de LDL-colesterol oxidat se transformă în „celule spumoase".

IMPLICAŢII TERAPEUTICE

Agenţii farmacologici utilizaţi în tratamentul disfuncţiei endoteliale sunt: inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, inhibitorii hidroxi-metil-glutaril CoA reductazei, blocantele canalelor de calciu (derivaţii dihidropiridinici de generaţia a III-a), aspirina şi derivaţii salicilici, terapia hormonală.

INHIBITORII ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI

Doar 30% din beneficiul cardiovascular al tratamentului cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) se datorează efectului lor hipotensor, beneficiul major obţinându-se de pe urma ameliorării disfuncţiei endoteliale prin efect antioxidant, antiinflamator, vasodilatator şi antitrombotic (5).

Enzima de conversie a angiotensinei (ECA) este o zinc metalopeptidază care se găseşte în cantitate redusă în plasmă(sub 10%), în cea mai mare parte fiind prezentă în ţesuturi: artere şi arteriole, creier, suprarenale, miocard, rinichi, plămâni, organe de reproducere (6,7). La nivelul endoteliului arterial, ECA acţionează prin două mecanisme principale: catalizează sinteza Ag II din Ag I şi degradarea bradikininei într-un metabolit inactiv (fig. 1) (8).

Ag II este un inductor puternic al expresiei receptorului pentru LDL-colesterolul oxidat din celulele endoteliale, receptor care amplifică efectele aterogene ale LDL-colesterolului. Prin activarea receptorilor AT_1, Ag II determină vasoconstricţie, stimularea angiogenezei, creşterea stresului oxidativ generat de speciile reactive ale oxigenului a căror producţie este crescută prin stimularea sistemului NADH-NADPH oxidază din celulele endoteliale (9,10,11, 12), precum şi iniţierea procesului inflamator prin creşterea expresiei moleculelor inflamatorii (9,13,14,15,16).

Ag II, prin creşterea producţiei de superoxid, stimulează sinteza IL-6 implicată în iniţierea procesului inflamator şi dezvoltarea sindroamelor coronariene acute (9,17). În serul pacienţilor cu angină pectorală instabilă au fost dozate nivele crescute ale IL-6, ceea ce nu s-a putut documenta pentru alte citokine (18,19,20). IL-6 stimulează sinteza proteinelor de fază acută: alfa2 globuline, proteina C reactivă (CRP), creşte expresia factorilor protrombotici - inhibitorul activatorului tisular al plasminogenului(PAI-1), stimulează eliberarea de metaloproteinaze (MMP-1, MMP-9), enzime implicate în degradarea matricei celulare şi formarea plăcii instabile (18,21, 22).

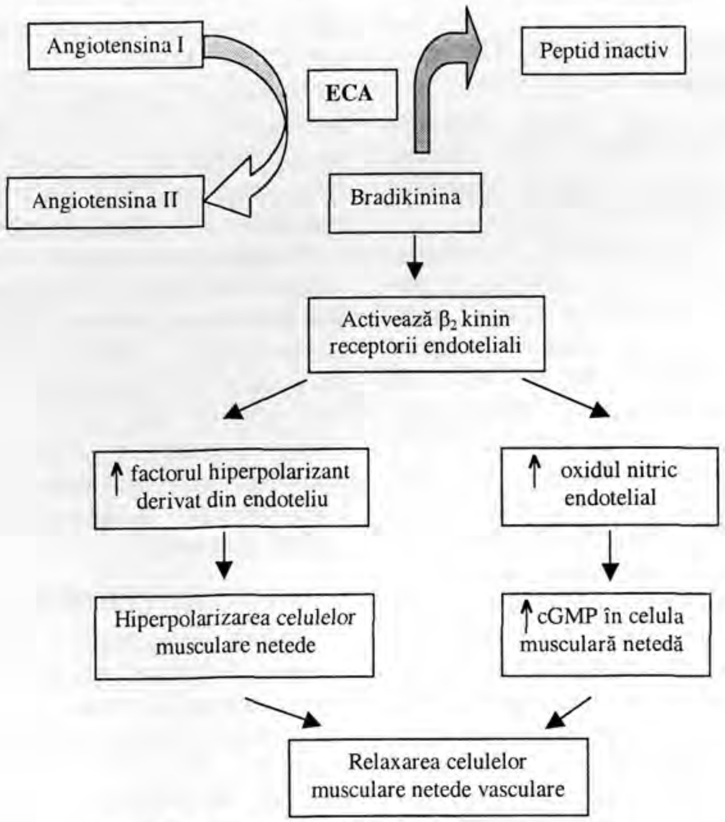

Angiotensina I
ECA
Peptid inactiv
Angiotensina II
Bradikinina
Activează β_2 kinin receptorii endoteliali
↑ factorul hiperpolarizant derivat din endoteliu
↑ oxidul nitric endotelial
Hiperpolarizarea celulelor musculare netede
↑ cGMP în celula musculară netedă
Relaxarea celulelor musculare netede vasculare

Fig. 1. Rolul ECA la nivelul endoteliului vascular (după Vanhoutte PM. ref. 27)

Rolul antioxidant al IECA rezultă din reducerea sintezei şi creşterea degradării superoxidului(23) (fig. 2).

IECA ameliorează disfuncţia endotelială şi prin efect antiinflamator: scad expresia VCAM-1, mai ales în prezenţa diabetului zaharat (24,25); cresc sinteza şi bioactivitatea NO atât prin scăderea sintezei Ag II cât şi prin creşterea nivelului bradikininei (23,26,27).

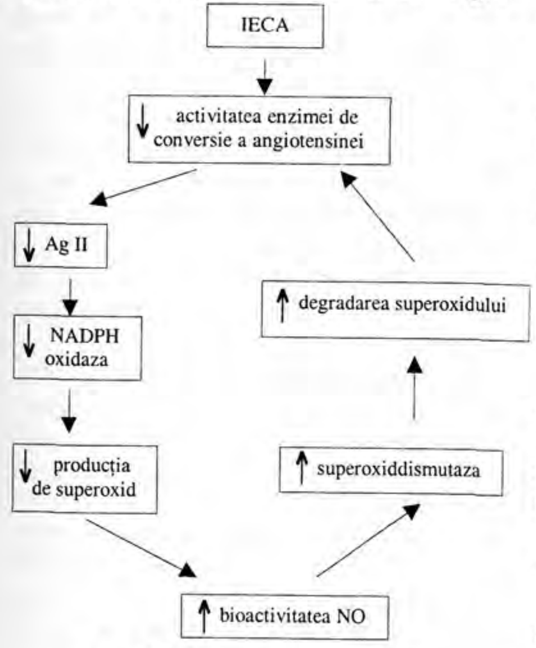

IECA
↓ activitatea enzimei de conversie a angiotensinei
↓ Ag II
↓ NADPH oxidaza
↓ producţia de superoxid
↑ bioactivitatea NO
↑ superoxiddismutaza
↑ degradarea superoxidului

Fig. 2. Rolul antioxidant al IECA (după Landmesser U, Drexler H. ref. 23)

Creşterea nivelului de bradikinină, prin inhibarea degradării acesteia, determină vasodilataţie, ca urmare a stimulării eliberării factorului hiperpolarizant derivat din endoteliu (5,24,27). Prin creşterea sintezei de prostaciclină din celulele endoteliale, se accentuează efectul vasodilatator.

IECA au efect antitrombotic prin stimularea eliberării activatorului tisular al plasminogenului din celulele endoteliale (28).

Posologie (29): Benazepril 5 - 40 mg x 1/zi; Captopril 25 - 150 mg x 3/zi; Cilazapril 2,5 - 5 mg x 1/zi; Enalapril 5 - 40 mg x 1/zi; Fosinopril 10 - 40 mg x 1-2/zi; Lisinopril 5 - 40 mg x 1/zi; Perindopril 1 - 16 mg x 1/zi; Quinapril 5 - 80 mg x 1/zi; Ramipril 2,5 - 20 mg x 1-2/zi; Trandolapril 1 - 4 mg x 1/zi.

INHIBITORII HIDROXI-METIL-GLUTARIL CoA REDUCTAZEI

Statinele au o serie de efecte non lipidice, antiinflamatorii:

- scad acumularea macrofagelor şi implicit sinteza şi eliberarea metaloproteinazelor din macrofage, enzime care degradează colagenul din capsula fibroasă a plăcii de aterom, favorizând disrupţia acesteia (30,31,32);
- reduc nivelul seric al CRP la pacienţii cu cardiopatie ischemică certă (30,33);
- inhibă activarea factorului nuclear kB (NF-kB)(30).

Posologie (34): Lovastatina 10 - 80 mg/zi; Simvastatina 5 - 80 mg/zi; Pravastatina 10 - 40 mg/zi; Atorvastatina 10 - 80 mg/zi; Fluvastatina 20 - 40 mg/zi; Cerivastatina 0,2 - 0,4 mg/zi.

BLOCANTELE CANALELOR DE CALCIU

Derivaţii dihidropiridinici de generaţia a III-a, cu acţiune intrinsecă prelungită, au timp de înjumătăţire plasmatic mare (amlodipina) sau o persistenţă îndelungată în membrana celulară (lecarnidipina, lacidichromosome or complex chromosome abnormalities (because the karyotype affects the prognosis). The mortality of the procedure is 25-45% ; the 4-years survival after transplantation is about 40% ;

-non-cytostatic drugs :

· -Danazol : may be effective, especially in thrombocytopenic patients, but there is necessary a long-term therapy ;

· -corticosteroids may be effective in rare cases ;

· -vitamins,folate, iron are not effective ;

-cytostatic drugs :

· -Etoposide : seems to be effective in CMML and in RAEB-t, either orally or in parenteral adminisration, 50 mg /day, 2-7 times/week ;

· -Topotecan : in a preliminary study, produced complete remission in 30% of patients with MDS (especially with CMML).

In conclusion, the MDS may be considered as a borderline complex group of diseases ; the therapeutical approach, especially the pathogenic one, may offer new horizons in the management of acute leukemia.

REFERENCES

1. Armitage JO, Carbone PP, Connors JM et al. Treatment-related myelodysplasia and acute leukemia in non-Hodgkin's lymphoma patients. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 (5) : 897-906.
2. Cilloni D, Gotardi E, Messa F et al. Significant correlation between the degree of WT1 expression and the International Prognostic Scoring System Score in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 (10) : 1988-1995.
3. DelCanizo MC, Fernandez ME, Lopez A et al. Immunophenotypic analysis of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2003 ; 88 (4) : 402-407.
4. Killick SB, Mufti G, Cavenagh JD et al. A pilot study of antithymocyte globulin (ATG) in the treatment of patients with "low-risk" myelodysplasia. *Br J Haematol* 2003 ; 120 (4) : 679-684.
5. Shimamoto T, Ohyashiki K. Immunosuppressive treatments for myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 2003 ; 44 (4) : 593-604.
6. Small BM. Myelodysplastic syndromes. 2 Oct. 2001. wysiwyg : //9/http : //www.smbs.buffalo.edu/med/hem/mds.html
7. Strupp C, Gattermann N, Giagounidis A et al. Refractory anemia with excess of blasts in transformation : analysis of reclassification according to the WHO proposals. *Leuk Res* ; 27 (5), 397-404.
8. *** *Williams Hematology*. 6th ed. Beutler E, Coller BS et al. eds. New York : McGraw-Hill Medical Publ Division, 2001, 1029-1046.
9. *** *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th ed. Lee GR, Forester J et al. eds. Egypt : Williams &Wilkins Mass Publ Co, 1999, 2320-2341.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 1

EFECTELE PLEIOTROPE ALE TERAPIEI SINDROMULUI DE DISFUNCŢIE ENDOTELIALĂ

L. Macovei
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Centrul de Cardiologie Iaşi

PLEIOTROPIC EFFECTS OF THERAPY IN ENDOTHELIAL DYSFUNCTION SYNDROME (Abstract) : Endothelial dysfunction syndrome initiates and usually accompanies the atherosclerotic process. Through their antioxidantive, antiinflammatory, antiproliferative and antithrombotic role, the angiotensin-converting enzyme inhibitors, statins, the third generation of calcium antagonists, aspirin and salicylate derivates slow down, stop and improve the endothelial dysfunction, beeing a real therapy of atherosclerosis. **Key words** : ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, ACE INHIBITORS, STATINS, CALCIUM ANTAGONISTS, ASPIRIN

SINDROMUL DE DISFUNCŢIE ENDOTELIALĂ

Modificările care preced formarea leziunilor de ateroscleroză au loc la nivelul endoteliului vascular, definind sindromul de disfuncţie endotelială (1,2,3,4) :

Creşterea permeabilităţii endoteliale pentru lipoproteine şi alţi constituienţi plasmatici, proces mediat de oxidul nitric (NO), prostaciclină, „platelet derivated growth factor (PDGF), angiotensina II (Ag II), endotelină. Sub acţiunea radicalilor liberi de oxigen eliberaţi din macrofagele tisulare, LDL-colesterolul ajuns la nivelul intimei este oxidat, proces ce se desfăşoară cu eliberare de lisofosfatidilcolină care activează celulele endoteliale, acestea punând în evidenţă factori de adeziune pentru monocitele şi limfocitele T circulante. Pe de altă parte, LDL-colesterolul oxidat reduce eliberarea de NO din celulele endoteliale şi creşte permeabilitatea endotelială.

Creşterea capacităţii de adeziune a endoteliului prin creşterea expresiei moleculelor de adeziune : E-selectina, P-selectina, „intercellular adhesion molecule-1" (ICAM-1), „vascular-cell adhesion molecule-1" (VCAM-1).

Stimularea capacităţii de adeziune a leucocitelor şi plachetelor la endoteliu, proces mediat de L-selectină, beta 2-integrine (complexul CD 11 şi CD 18), „platelet endothelial cell adhesion molecule 1".

Migrarea monocitelor în stratul subendotelial al intimei, sub acţiunea „monocyte chemotactic protein 1" (MCP-1), interleukinei (IL) 8, PDGF şi osteopontinei. Monocitele se diferenţiază în macrofage sub acţiunea unei citokine, „monocyte colony stimulating factor" (M-CSF), macrofage care acumulând particule de LDL-colesterol oxidat se transformă în „celule spumoase".

IMPLICAŢII TERAPEUTICE

Agenţii farmacologici utilizaţi în tratamentul disfuncţiei endoteliale sunt : inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, inhibitorii hidroxi-metil-glutaril CoA reductazei, blocantele canalelor de calciu (derivaţii dihidropiridinici de generaţia a III-a), aspirina şi derivaţii salicilici, terapia hormonală.

INHIBITORII ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI

Doar 30% din beneficiul cardiovascular al tratamentului cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) se datorează efectului lor hipotensor, beneficiul major obţinându-se de pe urma ameliorării disfuncţiei endoteliale prin efect antioxidant, antiinflamator, vasodilatator şi antitrombotic (5).

Enzima de conversie a angiotensinei (ECA) este o zinc metalopeptidază care se găseşte în cantitate redusă în plasmă(sub 10%), în cea mai mare parte fiind prezentă în ţesuturi: artere şi arteriole, creier, suprarenale, miocard, rinichi, plămâni, organe de reproducere (6,7). La nivelul endoteliului arterial, ECA acţionează prin două mecanisme principale: catalizează sinteza Ag II din Ag I şi degradarea bradikininei într-un metabolit inactiv (fig. 1) (8).

Ag II este un inductor puternic al expresiei receptorului pentru LDL-colesterolul oxidat din celulele endoteliale, receptor care amplifică efectele aterogene ale LDL-colesterolului. Prin activarea receptorilor AT_1, Ag II determină vasoconstricţie, stimularea angiogenezei, creşterea stresului oxidativ generat de speciile reactive ale oxigenului a căror producţie este crescută prin stimularea sistemului NADH-NADPH oxidază din celulele endoteliale (9,10,11, 12), precum şi iniţierea procesului inflamator prin creşterea expresiei moleculelor inflamatorii (9,13,14,15,16).

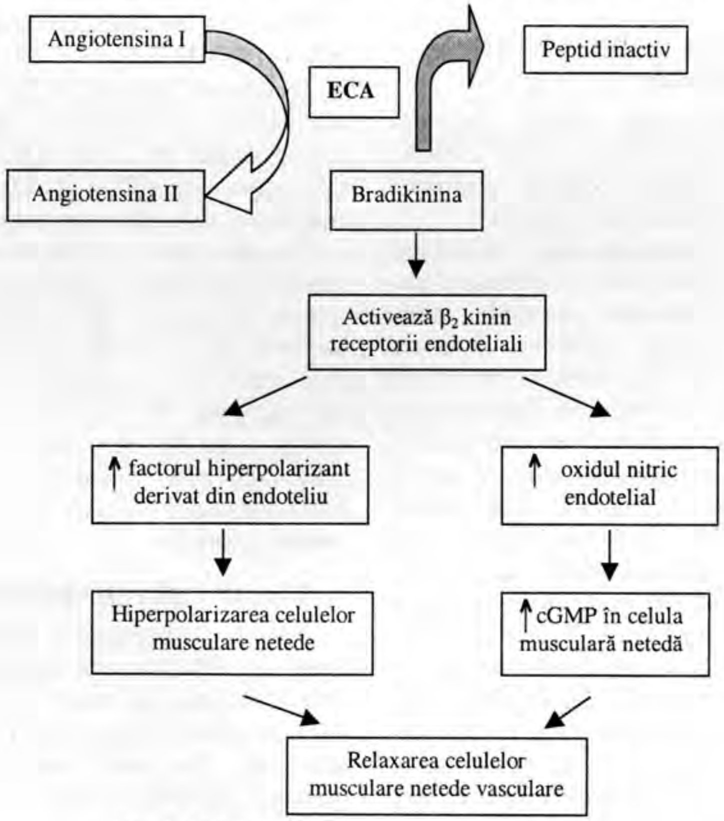

Angiotensina I
ECA
Peptid inactiv
Angiotensina II
Bradikinina
Activează β_2 kinin receptorii endoteliali
↑ factorul hiperpolarizant derivat din endoteliu
↑ oxidul nitric endotelial
Hiperpolarizarea celulelor musculare netede
↑ cGMP în celula musculară netedă
Relaxarea celulelor musculare netede vasculare

Fig. 1. Rolul ECA la nivelul endoteliului vascular (după Vanhoutte PM. ref. 27)

Ag II, prin creşterea producţiei de superoxid, stimulează sinteza IL-6 implicată în iniţierea procesului inflamator şi dezvoltarea sindroamelor coronariene acute (9,17). În serul pacienţilor cu angină pectorală instabilă au fost dozate nivele crescute ale IL-6, ceea ce nu s-a putut documenta pentru alte citokine (18,19,20). IL-6 stimulează sinteza proteinelor de fază acută: alfa2 globuline, proteina C reactivă (CRP), creşte expresia factorilor protrombotici - inhibitorul activatorului tisular al plasminogenului(PAI-1), stimulează eliberarea de metaloproteinaze (MMP-1, MMP-9), enzime implicate în degradarea matricei celulare şi formarea plăcii instabile (18,21, 22).

Rolul antioxidant al IECA rezultă din reducerea sintezei şi creşterea degradării superoxidului(23) (fig. 2).

IECA ameliorează disfuncţia endotelială şi prin efect antiinflamator: scad expresia VCAM-1, mai ales în prezenţa diabetului zaharat (24,25); cresc sinteza şi bioactivitatea NO atât prin scăderea sintezei Ag II cât şi prin creşterea nivelului bradikininei (23,26,27).

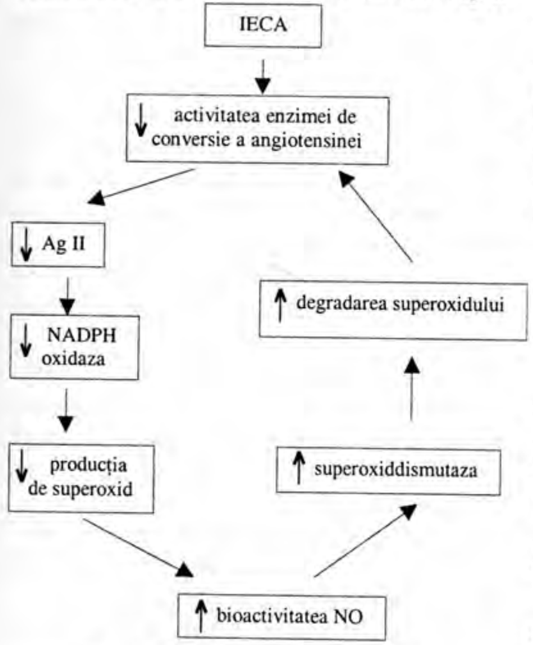

IECA
↓ activitatea enzimei de conversie a angiotensinei
↓ Ag II
↓ NADPH oxidaza
↓ producţia de superoxid
↑ bioactivitatea NO
↑ superoxiddismutaza
↑ degradarea superoxidului

Fig. 2. Rolul antioxidant al IECA (după Landmesser U, Drexler H. ref. 23)

Creşterea nivelului de bradikinină, prin inhibarea degradării acesteia, determină vasodilataţie, ca urmare a stimulării eliberării factorului hiperpolarizant derivat din endoteliu (5,24,27). Prin creşterea sintezei de prostaciclină din celulele endoteliale, se accentuează efectul vasodilatator.

IECA au efect antitrombotic prin stimularea eliberării activatorului tisular al plasminogenului din celulele endoteliale (28).

Posologie (29): Benazepril 5 - 40 mg x 1/zi; Captopril 25 - 150 mg x 3/zi; Cilazapril 2,5 - 5 mg x 1/zi; Enalapril 5 - 40 mg x 1/zi; Fosinopril 10 - 40 mg x 1-2/zi; Lisinopril 5 - 40 mg x 1/zi; Perindopril 1 - 16 mg x 1/zi; Quinapril 5 - 80 mg x 1/zi; Ramipril 2,5 - 20 mg x 1-2/zi; Trandolapril 1 - 4 mg x 1/zi.

INHIBITORII HIDROXI-METIL-GLUTARIL CoA REDUCTAZEI

Statinele au o serie de efecte non lipidice, antiinflamatorii:

- scad acumularea macrofagelor şi implicit sinteza şi eliberarea metaloproteinazelor din macrofage, enzime care degradează colagenul din capsula fibroasă a plăcii de aterom, favorizând disrupţia acesteia (30,31,32);
- reduc nivelul seric al CRP la pacienţii cu cardiopatie ischemică certă (30,33);
- inhibă activarea factorului nuclear kB (NF-kB)(30).

Posologie (34): Lovastatina 10 - 80 mg/zi; Simvastatina 5 - 80 mg/zi; Pravastatina 10 - 40 mg/zi; Atorvastatina 10 - 80 mg/zi; Fluvastatina 20 - 40 mg/zi; Cerivastatina 0,2 - 0,4 mg/zi.

BLOCANTELE CANALELOR DE CALCIU

Derivaţii dihidropiridinici de generaţia a III-a, cu acţiune intrinsecă prelungită, au timp de înjumătăţire plasmatic mare (amlodipina) sau o persistenţă îndelungată în membrana celulară (lecarnidipina, lacidi-

TABELUL I

Proprietăţi antiaterogene ale derivaţilor dihidropiridinici de generaţia a III-a (după Mason et al.)

Efect	Mecanism	Mediator
Antiinflamator	Protecţie faţă de apoptoza indusă de „tumor necrosis factor"	↑ NO endotelial
Antioxidativ	Deprimarea peroxidării lipidelor, „in vitro"	↑ NO endotelial
Antiproliferativ	Inhibarea proliferării şi migrării celulelor musculare netede	↑ NO endotelial

pina). Pe lângă efectele cardiace şi hemodinamice cunoscute, anticalcicele de generaţia a III-a au şi proprietăţi antiaterogene demonstrate (tabelul I).

Posologie : Amlodipina 5 - 20 mg/zi ; Lecarnidipina 5 - 20 mg/zi ; Lacidipina 2 - 4mg/zi.

ASPIRINA ŞI DERIVAŢII SALICILICI

Prin inhibarea ciclooxigenazei (COX), aspirina şi derivaţii salicilici au efect antiinflamator benefic în disfuncţia endotelială (30). COX_1 este o izoenzimă prezentă în trombocite şi celulele gastrice antrale. În plachete, COX_1 catalizează sinteza tromboxanului A_2 care stimulează activarea plachetară şi determină vasoconstricţie. În celulele antrale gastrice, COX_1 catalizează sinteza PG E_2 şi prostaciclinei, cu rol vasodilatator. În rinichiul hipoperfuzat, COX_1 catalizează sinteza de prostaglandine vasodilatatoare. Astfel, inhibitorii COX_1 pot avea efecte negative gastrice şi renale. COX_2 acţionează la nivelul macrofagelor activate şi altor celule implicate în răspunsul inflamator, catalizând sinteza prostaglandinelor răspunzătoare de manifestări inflamatorii ca febra şi durerea (30,35).

Aspirina, chiar şi în doze mici, are multiple efecte favorabile :

- inhibă COX_2, cu efect antiinflamator ;
- inhibă COX_1, cu efect antiagregant ;
- inhibă NF-kB şi implicit sinteza proteinelor inflamatorii(30,36) ;
- reduce nivelul plasmatic al M-CSF, IL-6 şi CRP la pacienţii cu cardiopatie ischemică certă (30,37) ;
- scade riscul de apariţie a infarctului miocardic acut la pacienţi aparent sănătoşi, cu atât mai mult cu cât nivelul seric iniţial al CRP a fost mai mare (30,38).

Derivaţii acidului salicilic (Triflusal) acţionează prin : inhibarea COX_1 plachetare, cu efect antiagregant la fel de eficient ca aspirina (30,39,40) ; blocarea activării NF-kB(30) ; scăderea expresiei VCAM-1 şi a altor citokine proinflamatorii (30,41).

Studii recente relevă că vinul, consumat în cantitate moderată, pare să determine inhibarea activării factorului nuclear kappa B, având implicit rol antiinflamator (30).

TRATAMENTUL HORMONAL

Asocierea estrogenului cu progesteronul ca terapie de substituţie hormonală la femei postmenopauză obeze sau hipertensive determină pe de o parte scăderea semnificativă a colesterolului total, LDL-colesterolului şi creşterea HDL-colesterolului, iar pe de altă parte ameliorează sindromul de disfuncţie endotelială (42) :

- stabilizează placa de aterom prin reducerea nivelului plasmatic al metaloproteinazelor ;
- scade intensitatea răspunsului inflamator vascular prin scăderea nivelului plasmatic al MCP-1 şi „tumor necrosis factor" (TNF) şi prin efect antioxidant (în special 17-ß estradiolul) ;
- efect fibrinolitic prin scăderea PAI-1, dar şi protrombotic (în cazul prezenţei factorului V Leiden modificat), ceea ce implică o atentă analiză a balanţei risc-beneficiu înainte de începerea tratamentului.

BIBLIOGRAFIE

1. Georgescu GIM, Arsenescu C. Procesul de aterogeneză. In : *Tratamentul raţional al bolilor cardiovasculare majore*. Iaşi : Ed. Polirom, 2001, 419-420.
2. Willerson J. Systemic and local inflammation in patients with unstable atherosclerotic plaques. Progress in Cardiovascular Diseases 2002 ; 44 (6) : 469-478.
3. Aikawa M, Libby P. Vascular inflammation and activation : new targets for lipid lowering. *Eur Heart J Suppl* 2003 ; 3 : B3-B11.
4. Pernow J, Gonon AT, Gourine A. The role of the endothelium for reperfusion injury. *Eur Heart J Suppl* 2001 ; 3 : C22-C27.
5. Luscher TE, Cosentino F. What is the relative importance of bradykinin-triggered release of nitric oxide vs EDHF in the therapeutic effects of ACE inhibitors in humans ? *Dialogues in Cardiovascular Medicine* 2001 ; 6 (4) : 246- 251.
6. Nash DT. Comparative properties of angiotensin-converting enzyme inhibitors : relations with inhibition of tissue angiotensin-converting enzyme and potential clinical implications. *Am J Cardiol* 1992 ; 69 : 26C-32C.
7. Cushman DW, Cheung HS. Concentration of angiotensin-converting enzyme in tissues of the rat. *Biochim Biophys Acta* 1971 ; 250 : 261-265.
8. Erdos EG, Skidgel RA. The angiotensin I-converting enzyme. *Lab Invest* 1987 ; 56 : 345-348.
9. Werner N, Nickenig G. AT_1 receptors in atherosclerosis : biological effects including growth, angiogenesis, and apoptosis. *Eur Heart J Suppl* 2003 ; 5 : A9-A13.
10. Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD et al. Angiotensin II stimulates NADH and NAD(P)H oxidase activity in cultured smooth muscle cells. *Circ Res* 1994 ; 74 : 1141-1148.
11. Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase : role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 2000 ; 86 : 494-501.
12. Suh YA, Arnold RS, Lassegue B et al. Cell transformation by the superoxide-generating oxidase Mox 1. *Nature* 1999 ; 401 : 79-82.
13. Pueyo ME, Gonzalez W, Nicolleti A et al. Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor-kappaB activation induced by intracellular oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 ; 20 : 645-651.
14. Usui M, Egashira K, Tomita H et al. Important role of local angiotensin II activity mediated via type 1 receptor in the pathogenesis of cardiovascular inflammatory changes induced by chronic blockade of nitric oxide synthesis in rats. *Circ* 2000 ; 101 : 305-310.
15. Luft FC, Mervaala E, Muller DN et al. Hypertension-induced end-organ damage. A new transgenic approach to an old problem. *Hypertension* 1999 ; 33 : 212-218.
16. Kranzhofer R, Browatzki M, Schimdt J et al. Angiotensin II activates the proinflammatory transcription factor nuclear factor-kappa B in human monocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1999 ; 257 : 826-828.
17. Schiffer B, Schiffer E, Hilfiker-Kleiner D et al. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques : potential implication for inflammation and plaque instability. *Circ* 2000 ; 101 : 1372-1378.
18. Schieffer B. Interaction of interleukin-6 and angiotensin II in atherosclerosis : culprit for inflamation ? *Eur Heart J Suppl* 2003 ; 5 : A25-A30.
19. Biassuci L, Vitelli A, Liuzzo G et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circ* 1996 ; 94 : 874-877.
20. Mark N, Neumann FJ, Ott I et al. Induction of cytokine expression in leukocytes in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; 30 : 165-170.
21. Kishimoto T, Akira S, Narazaki M, Taga T. IL-6 family of cytokines and gp130. *Blood* 1995 ; 86 : 1243-1254.
22. Solis-Herruyo JA, Rippe A, Schrum LW et al. Interleukin-6 increases ra metalloproteinases-13 gene expression throuh stimulation of activator protein transcription factor in cultured fibroblasts. *J Biol Chem* 1996 ; 274 : 30919-30926.

23. Landmesser U, Drexler H. Oxidative stress, the renin-angiotensin system, and atherosclerosis. *Eur Heart J Suppl* 2003 ; 5 : A3-A7.
24. De Caterina R, Manes C. Inflammation in early atherogenesis : impact of ACE inhibition. *Eur Heart J Suppl* 2003 ; 5 : A15-A24.
25. Candido R, Jandeleit-Dahm KA, Cao Z et al. Prevention of accelerated atherosclerosis by angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic apolipoprotein E-deficient mice. *Circ* 2002 ; 106 : 246-253.
26. Lefer DJ. Statins as Potent Antiinflamatory Drugs. *Circ* 2002 ; 106 : 2041-2042.
27. Vanhoutte PM. β_2 kinin receptors : a major player in the release of nitric oxide and EDHF. *Dialogues of Cardiovascular Medicine* 2001 ; 6 (4) : 223-232.
28. Tummala PE, Chen XL, Sundell CL et al. Angiotensin II induces vascular cell adhesion molecule-1 expression in rat vasculature : a potential link between the renin-angiotensin system and atherosclerosis. *Circ* 1999 ; 100 : 1223-1229.
29. Georgescu GIM, Arsenescu C. Hipertensiunea arterială : stratificarea riscului. In : *Tratamentul raţional al bolilor cardiovasculare majore*. Iaşi : Ed. Polirom, 2001, 211.
30. Kaski JC, Zouridakis EG. Inflammation, infection and acute coronary plaque events. *Eur Heart J Suppl* 2003 ; 3 : I10-I15.
31. Williams JK, Sukhova GK, Herrington DM, Libby P. Pravastatin has cholesterol-lowering independent effects on the artery wall of atherosclerotic monkeys. *J Am Coll Cardiol* 1998 ; 31 : 684-691.
32. Aikawa M, Voglic SJ, Rabkin E et al. An HMG-CoA reductase inhibitor(Cerivastatin) suppresses accumulation of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in atheroma of WHHL rabbits. *Circ* 1998 ; 98 : I-47.
33. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circ* 1999 ; 100 : 230-235.
34. Georgescu GIM, Arsenescu C. Mijloace şi strategii terapeutice în angina pectorală. In : *Tratamentul raţional al bolilor cardiovasculare majore*. Iaşi : Ed. Polirom, 2001, 424.
35. Lacraz S, Nicod LP, Chicheportiche R et al. IL-10 inhibits metalloproteinase and stimulates TIMP-1 production in human mononuclear phagocytes. *J Clin Invest* 1995 ; 96 : 2304-2310.
36. Scwenger P, Skolnik EY, Vilcek J. Inhibition of tumor necrosis factor-induced p42/p44 mitogen-activated protein kinase activation by sodium salicylate. *J Biol Chem* 1996 ; 271 : 8089-8094.
37. Ikonomidis I, Andreotti F, Economu E et al. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circ* 1999 ; 100 : 793-798.
38. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 973-979.
39. Cruz-Fernandez JM, Lopez-Bescos L, Garcia-Dorodo D et al. Randomized comparative trial of triflusal and aspirin following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000 ; 21 : 457-465.
40. Bayes deLuna A, May aspirin be replaced in the treatment of myocardial infarction? *Eur Heart J* 2000 ; 21 : 430-432.
41. Bayon Y, Alonso A, Sanchez Crespo M. 4-Trifluoromethyl derivatives of salicylate, triflusal and its main metabolite 2-hydroxy-4-trifluoromethylbenzoic acid, are potent inhibitors of nuclear factor kappaB activation. *Br J Pharmacol* 1999 ; 126 : 1359-1366.
42. Kwang KK, Jeong YA, Moon HK et al. Effects of hormone replacement therapy on plaque stability, inflammation and fibrinolysis in hypertensive or overweight postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2001 ; 88 : 1423-1426.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 1

EFECTE SECUNDARE ALE TERAPIEI ANTIRETROVIRALE

Andra Teodor, D. Teodor, V. Luca
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica de Boli Infecţioase

SIDE EFFECTS OF ANTIRETROVIRAL THERAPY (Abstract). Highly active antiretroviral therapy (HAART) has changed the natural history of HIV infection, but the presence of adverse events may limit its efficacy. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors can cause mitochondrial toxicity and anemia, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors are associated with rash and central nervous system disturbance ; protease inhibitors elicit gastrointestinal adverse effects and metabolic abnormalities including lipodystrophy syndrome, hyperlipidemia and insulin resistance. These complications have the potential to increase morbidity and mortality significantly in those requiring long-term treatment of HIV-infection. The presence of such abnormalities also has an impact on adherence to treatment. Besides providing health benefits, HAART may have a negative impact on patients' quality of life. Identifying and treating these complications has important implications for patient survival. **Key words**: HAART, SIDE EFFECTS, QUALITY OF LIFE

Strategiile terapiei antiretrovirale (TARV) actuale au redus considerabil morbiditatea şi mortalitatea în infecţia cu HIV, dar utilizarea prelungită a substanţelor active expune la efecte nedorite pe termen mediu şi pe termen lung. Aceste noi manifestări instalate sub tratament ar putea fi cauzate de infecţia cu HIV *per se*, de un anumit medicament, de o anumită clasă de medicamente, de asocierea unor antiretrovirale (ARV) din diverse clase sau de asocierea terapiei etiologice a infecţiilor oportuniste sau a citostaticelor, depinzând de terenul particular al persoanelor seropozitive. Reacţiile adverse ale ARV s-au observat în incidenţe variate la nivelul tuturor aparatelor şi sistemelor, cu posibilitatea ca mai multe substanţe să inducă un acelaşi efect. Dintre acestea se remarcă o serie de efecte secundare care atrag atenţia nu numai prin frecvenţa lor, ci şi prin mecanismele lor particulare de apariţie, precum şi prin răsunetul asupra organismului.

TOXICITATEA MITOCONDRIALĂ cuprinde o serie de manifestări patologice legate de disfuncţia fosforilării oxidative (FO). Sinteza mitocondrială de ATP fiind indispensabilă vieţii celulare, alterarea FO poate avea răsunet sistemic, explicând o mare varietate a manifestărilor clinice şi a modificărilor paraclinice, cu precădere din partea organelor cu consum energetic crescut. Inhibitorii nucleozidici ai revers transcriptazei (INRT) au acţiune inhibitorie asupra RT virale, dar şi asupra ADN-polimerazei umane, în speţă subtipul *gama*, implicat în replicarea ADN-ului mitocondrial (ADNmt) (1). De aici, rezultă depleţia ADNmt cu reducerea sintezei unor proteine din lanţul respirator şi în final, reducerea importantă a FO. Contribuie şi expunerea mai importantă şi mai prelungită a ADNmt la stresul oxidativ generat de condiţiile fizico-chimice locale şi nu este de neglijat nici acţiunea directă a HIV sau a altor virusuri asupra mitocondriei (2).

Astfel, diminuarea activităţii lanţului respirator se va solda cu inhibarea beta-oxidării acizilor graşi în ficat şi muşchi (responsabilă de steatoză şi miopatie), cu producerea de ATP exclusiv prin glicoliză cu sinteză crescută de piruvat care va fi redus la lactat şi în final, cu acidoză lactică. Aceste fenomene pot fi sugerate de persistenţa unei simptomatologii nespecifice, chiar sub o terapie eficientă imunovirologic (fatigabilitate, scădere ponderală, tulburări respiratorii, cardiace, digestive, neurologice, hepatice, renale sau ale coagulării) (3). S-au descris două forme clinice : hiperlactatemia (asimptomatică sau simptomatică) şi acidoza lactică (rară, extrem de severă).

ANOMALIILE METABOLISMULUI GLUCIDIC se asociază cu utilizarea inhibitorilor de protează (IP), se pot manifesta prin hiperinsulinism, scăderea toleranţei la glucoză sau diabet zaharat, instalându-se izolat sau în contextual sindromului X metabolic (4).

Înainte de era HAART, **ANOMALIILE METABOLISMULUI LIPIDIC** (definite prin creşterea valorilor colesterolului total, ale fracţiunii LDL şi trigliceridelor şi scăderea HDL) au fost observate la persoanele seropozitive, mai ales în stadiul SIDA, dar incidenţa acestor modificări pare să crească. după 1996, când s-au introdus IP (5). Rapoartele sugerează însă, că o clasă de ARV nu reprezintă un determinant semnificativ al dislipidemiei. Deşi incidenţa evenimentelor vasculare este mai mare la persoanele HIV(+) versus HIV(-), semnificaţia clinică pe termen lung a creşterii lipidelor asociată cu TARV nu este complet stabilită (6). La pacienţii trataţi care prezintă risc vascular, s-au observat şi modificări ale fibrinogenului, proteinei C reactive, ale grosimii intimei carotidiene, ale vasodilataţiei sau disfuncţia endotelială prin inflamaţie cronică (7). Dar există studii recente care indică absenţa relaţiei între ARV şi hazardul evenimentelor vasculare cerebrale şi cardiace (8). De aici se impune ca, cel puţin pe termen scurt, riscul unei patologii vasculare să nu compromită conduita terapeutică de cea mai bună calitate.

După introducerea IP, s-a comunicat prima descriere a **SINDROMULUI LIPODISTROFIC**, diferit de sindroamele clasice congenitale/dobândite (9). Sindromul lipodistrofic dependent de HIV asociază anomaliilor metabolice modificări morfologice, şi anume : depleţia adipoasă periferică şi acumulare centrală cu creşterea raportului de ţesut adipos periviseral faţă de cel subcutanat. Ca mecanisme patogenice se iau în calcul : a) rolul TARV - dependent de răspunsul adipocitelor la IP şi INRT prin grade variate de adipogeneză, lipoliză şi apoptoză, diferenţa de sensibilitate adipocitară la aceste substanţe explicând într-o anumită măsură modelul de redistribuţie a ţesutului grăsos (10,11) ; b) rolul HIV - argumentat de prezenţa anomaliilor morfologice anterior introducerii TARV (12) ; c) factorul genetic - reprezentat de polimorfismul unor factori de transcripţie sau deficitul de leptină (13) ; d) vârsta - frecvenţa mai mare după 40 de ani ; e) factorul endocrin - sexul feminin şi rasele non-caucaziene, caracterizate de acumulare adipoasă viscerală redusă şi profil metabolic favorabil, par să dezvolte cu precădere sub TARV acumulare viscerală de grăsime (14) ; f) restabilirea statusului imun completat de acţiunea unor citokine în distribuţia adipozităţii (TNF-alfa) (15).

În timp, s-a impus un consens asupra criteriilor de definire a lipodistrofiei - o definire operaţională - utilă în evaluarea eficienţei terapiei şi la compararea studiilor, sub forma scorului LLIVS (acidoză Lactică, hiperLipidemie, Insulinorezistenţă, ţesut adipos Visceral - Subcutanat) (16). Consecinţa acestor modoficări morfologic-estetice constă într-un impact negativ semnificativ fiziologic şi emoţional cu implicaţii majore asupra aderenţei la tratament.

Fenomenul **HEPATOTOXICITĂŢII** a fost observat la toate clasele de ARV, mecanismele de producere variind : toxicitatea mitocondrială, acţiunea toxică directă a ARV, reacţia de hipersensibilizare, hiperbilirubinemia şi nu în ultimul rând, coinfecţia cu virusurile hepatitice (VHB, VHC), frecventă la asemenea bolnavi (17).

ANEMIA în infecţia cu HIV (tratată sau nu cu ARV), se poate produce prin mai multe mecanisme : producţie scăzută sau ineficientă de eritrocite sau distrucţie crescută. În contextul TARV, anemia a fost asociată în principal cu monoterapia cu Zidovudină în doze mari prin mielosupresie, macrocitoză şi eritropoieză megaloblastică (18).

EFECTELE ASUPRA SNC au fost observate în principal la Efavirenz, dar nu s-a demonstrat vreo interacţiune a acestui medicament cu sistemele de neurotransmiţători sau cu receptori ai unui număr mare de molecule neuromodulatoare (19). Manifestările clinice variate, de cele mai multe ori tranzitorii şi posibil de controlat, nu pot fi anticipate, dar trebuie interpretate în contextul stresului psihologic şi social, al complicaţiilor neuropsihice ale infecţiei cu HIV şi al terapiei de dezintoxicare, frecventă la aceste persoane.

ANOMALIILE OSOASE includ osteoporoza şi osteonecroza aseptică în asociere insuficient argumentată cu IP. Istoria naturală a infecţiei cu HIV, precum şi rolul factorilor de risc pentru osteopenie trebuie diferenţiate de implicarea TARV în geneza acestor modificări (20).

REACŢIA DE HIPERSENSIBILIZARE a fost descrisă mai ales la Abacavir, asociind o afectare multiorganică (febră, adenopatie, edeme, erupţii cutanate, tulburări digestive, respiratorii, sindrom pseudogripal, limfopenie, teste hepatice alterate, creşterea creatininei serice), în condiţii de risc crescut generat de antecedentele alergice, de numărul scăzut de limfocite T-CD4+ şi de încărcătură virală mare (21).

Cert este că pacienţii simptomatici trataţi cu ARV au raportat un beneficiu privind calitatea vieţii (QoL - quality of life) faţă de pacienţii asimptomatici, iar subiecţii naivi la TARV - un beneficiu mai mare decât cei expuşi unor regimuri anterioare de ARV. Evaluarea QoL este posibilă printr-o serie de instrumente de lucru : FAHI (Functional Assessment of HIV Infection), MOS-HIV (Medical Outcomes Study HIV Health Survey), FACT-An (Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia), LASA (Linear Analog Scale Assessment) (22). Mai mult, la originea eşecului terapeutic, studiile au demonstrat prioritatea toxicităţii ARV faţă de răspunsul virologic insuficient sau de non-aderenţa la tratament.

Prin urmare, reacţiile adverse ale ARV sunt susceptibile de a compromite calitatea vieţii şi eficienţa terapeutică prin alterarea aderenţei şi chiar de a avea uneori un risc vital (23). De aceea, s-au impus noi strategii terapeutice, în sensul amânării pe cât posibil a iniţierii TARV, secvenţierii schemelor terapeutice, terapiei discontinue şi reconsiderării antecedentelor patologice ale pacienţilor.

BIBLIOGRAFIE

1. Boxley S, Taylor C. Mitochondrial toxicity and raised venous lactate in clinical practice. *HIV&AIDS Curr Trends* 2000 ; 6 : 9-11.
2. Fromenty B, Gerard Y. Cytopathies mithocondriales et antiretroviraux. *Let de l'Infect* 2000 ; XV (6) : 237-244.

3. Smith KY. Selected metabolic and morphologic complications associated with highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2002 ; 185 (suppl 2) : S123-127.
4. *** *Prise en charge des personnes infectées par le HIV. Rapport 2002*, Paris, Flammarion, 2002 : 117-136.
5. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *JAIDS* 2000 ; 23 : 35-43.
6. Depairon M, Chessex S, Sudre P et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals focused on protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001 ; 15 : 329-334.
7. Kuritzkes DR, Currier J. Cardiovascular risk factors and antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 679-680.
8. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK et al. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for HIV-infection. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 702-710.
9. Carr A, Samaras K, Burton S et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998 ; 12 : F51-F58.
10. Bastard JP, Caron M, Vidal H et al. Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipoatrofic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. *Lancet* 2002 ; 359 : 1026-31.
11. Mascolini M. The science of side effects (or who's afraid of 3T3-F44A2 cells ?). *IAPAC* 2002 ; 11 (8) : 300-313.
12. Kotler DP, Rosenbaum K, Wang J et al. Studies of body composition and fat distribution in HIV-infected and control subjects. *JAIDS* 1999 ; 20 : 228-237.
13. Oral EA, Simha V, Ruiz E et al. Leptin – replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 570-578
14. Nolan D , Mallal S . Effects of sex and race on lipodystrophy pathogenesis. *J HIV Ther* 2001 ; 6 : 32-36.
15. Maher B, Alfirevic A, Javier Vilar F et al .TNF-? promotor region gene polymorphism in HIV-positive patients with lipodystrophy. *AIDS* 2002 ; 16 : 2013-2018.
16. Mallon PWG. Switch therapy studies. *J HIV Ther* 2001 ; 6 : 45-48.
17. Wit FWN, Weverling GJ, Weel J. et al. Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *J Infect Dis* 2002 ; 186 : 23-31.
18. Richman D, Fischl MA, Grieco MH et al. The toxicity of azidothymidine in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex : a double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987 ; 317 : 192-197.
19. *** Prise en charge des troubles affectant le systéme nerveux chez les patients traites par efavirenz. *La Let de l'Infect* 2002 ; XVII suppl. au n^{os} 1-2 : 1-4.
20. Tebas P, Powderly WG, Claxton S et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000 ; 14 : F63-F67.
21. McOwan . Abacavir. *HIV AIDS Curr Trends* 1999 ; 5 : 6-8.
22. Volberding P. The impact of anemia on quality of life in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2002 ; 185 (suppl 2) : S110-114.
23. Louie JK, Hsu LC, Osmond DH et al. Trends in causes of death among persons with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy, San Francisco, 1994-1998. *J Infect Dis* 2002 ; 186 : 1023-1027.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 1

TERAPIA ANTIBACTERIANĂ : PERSPECTIVE

Doina Mihalache
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica de Boli Infecţioase Iaşi

ANTIBACTERIAL TREATMENT; PERSPECTIVES (Abstract): The aim of this paper is to search new antibacterial molecules for an efficient therapy. Thus the researches look for new categories of antibacterial molecules that will solve the current and future therapy problems, some of them being already used, others are still evaluated. Among these there are the new antibiotics (streptogramine, oxazolidinone, fluorochinolone and lipopeptides), enzymatic inhibitors (PDF), tubular peptides - nanotubes, cytokines pro- and anti-inflammatory drugs and preparations obtained through genetic engineering (anti-stress molecules, medicines that inhibit the lipid metabolism of the macro-organisms persisting in macrophages or gene mutation pca A, that enables the immunologic recognition of the tubercle bacillus). **Key words**: PDF, NANOTUBES, IMMUNOMODULATORY THERAPY AND GENETICS

Căutarea metodelor de obţinere de noi chimioterapice antiinfecţioase este dificilă. Se pune întrebarea : problemele de azi vor fi şi cele de mâine ? Răspunsul pare să fie afirmativ, deoarece prezentul este legat de viitor.

Aceste probleme vizează rezolvarea unor aspecte noi ale patologiei infecţioase :

- Infecţiile clasice au rămas, dar sensibilitatea bacteriilor ce le determină s-a modificat (au apărut suşe de *N.meningitidis* cu sensibilitate diminuată sau rezistente la Penicilina G - în special serogrupul C şi serotipul 2b, tulpini de *Steptococcus pneumoniae* rezistente la Penicilina G şi/sau Cloramfenicol, *Mycobacterium tuberculosis* multi-R chiar şi la fluorochinolone, bacilul Hansen rezistent la Dapsonă, Rifampicină). În perioada 1990 –1998 numărul rapoartelor referitoare la rezistenţa bacteriană a crescut de la 20.000 la 50.000.
- Au apărut infecţii oportuniste ca micobacteriozele tuberculoase sau non tuberculoase survenite în cursul bolii SIDA, legioneloza consecinţă a tehnologiei de climatizare sau enterocolită acută cu *Cl.difficile*, consecinţă a utilizării antibioticelor ce inhibă flora normală intestinală (în special enterococii).
- Infecţiile nosocomiale, afecţiuni de temut în mediul spitalicesc prin selectarea microorganismelor polirezistente sunt în continuă creştere. Enterobacteriile secretoare de betalactamaze sau cefalosporinaze şi mai recent *E.faecalis* şi *E.faecium* au devenit etiologia majoră a infecţiilor nosocomiale. Înalta rezistenţă a acestor ultime două bacterii la aminoglicozide ca şi la glicopeptide constituie o sursă dificlă pentru terapie.
- În caz de enterobacterii rezistente la cefalosporine generaţia III, fluorochinolo-

nele pot fi o alternativă terapeutică, însă de neutilizat la copii şi la femeia gravidă.

- Începând cu anii '70 este semnalată apariţia tulpinilor de *S.aureus* Meti-R în Australia şi foarte rapid în întreaga lume. Mai mult, cu timpul au devenit polirezistenţi (aminoglicozide, eritromicină, fluorochinolone, glicopeptide). Astăzi, semnalarea tulpinilor rezistente la Vancomicină a determinat pe unii autori să propună asocierea Cefotaxim – Fosfomicină (cit.1). Bacteriile, datorită flexibilităţii lor genetice, se adaptează la droguri, iar găsirea de "arme" noi şi structuri originale cu un mecanism de acţiune diferit va permite depăşirea crizei, care cu siguranţă se va repeta după un timp.

Această ameninţare la sănătatea umană necesită un efort ştiinţific multidisciplinar (microbiolog, chimist, genetician, infecţionist, farmacolog, epidemiolog) desfăşurat pe un drum lung şi anevoios al "crucii", pentru obţinerea de noi antibiotice şi enzime ce degradează inhibitorii drogului. În faţa tendinţei actuale de apariţie a rezistenţei bacteriilor la antibiotice, cercetările vizează apariţia de noi clase de droguri ce vor intra în trialurile umane.

A. Noi antibiotice utilizate în SUA şi în unele ţări europene care rezolvă pe moment unele probleme terapeutice:

- Streptogramine (*Quinopristin* şi *Dalfopristin - Synercid*) au acţiune în special pe stafilococ sensibil sau R-Oxa.
- Oxazolidinone (*Linezolid, Eperezolid*), o nouă clasă chimică de droguri antibacteriene de sinteză, dintre care multe sunt în curs de dezvoltare, vor putea rezolva infecţiile cu stafilococ R-Oxa, cu enterococ Vanco-R, ca şi cu *Mycobacterium tuberculosis*.
- Fluorochinolone (*Levofloxacin, maxifloxacin, gatifloxacin*) utilizate în terapia infecţiilor căilor respiratorii şi în special în pneumonia comunitară.
- Lipopeptidele (*Daptomicin* activă pe stafilococ Meti-R dar şi pe tulpinile R de *Enterococcus faecalis* şi *faelcium* sau *Oritavancin* utilizat în cazul tulpinilor Vanco-R.

B. Inhibitori enzimatici. John Clements şi Dehua Pei în Anglia (cit. 2), în urma unor studii ample referitoare la funcţionarea celulei bacteriene, descoperă o enzimă numită peptid deformilază (PDF), esenţială pentru supravieţuirea celor mai multe bacterii, dar non vitală pentru celulele umane. Molecula de PDF este o metaloenzimă (conţine cobalt sau fier) şi a cărei blocare duce în final la moartea acestuia (cit. 2).

În California şi Marea Britanie s-au dezvoltat inhibitori ai PDF, care au început să fie testaţi pe voluntari umani. Unul dintre aceştia, notat VRC – 4887, urmează să fie testat pe bolnavi cu infecţii ale căilor aeriene superioare. Concomitent se vor face studii în laborator şi asupra acţiunii pe bacterii rezistente la antibiotice (cit. 2).

C. Antibiotice obţinute din aminoacizi. Dr. chimist Ghadiri şi colab. (cit. 3), din SUA, au inventat o nouă tehnică de ansamblare a aminoacizilor (peptide) sub formă de şiraguri, obţinând nanotubi artificiali cu acţiune similară antibioticelor. Nanotubii exercită presiuni asupra membranei bacteriene, producându-i leziuni sub formă de pori prin care este eliminat conţinutul. Autoarea a demonstrat eficienţa acestor noi droguri prin inocularea concomitentă a şoarecilor cu o doză letală de bacterii-R şi nanotubul artificial obţinut. Rozătoarele au supravieţuit, comparativ cu lotul martor ce nu a primit peptidul tubular şi care au decedat după 48 de ore.

D. Terapia imunomodulatoare. Terapia imunomodulatoare reprezintă un adjuvant sau o alternativă în tratamentul antiinfecţios. În infecţiile severe sunt implicate proteine solubile, citokine, a căror activare sau inhibiţie este în relaţie cu un determinism genetic.

Citokinele intervin atât în procesul proinflamator, cât şi antiinflamator (tabel I).

TABELUL I

Molecule pro- şi antiinflamatoare (4)

Molecule proinflamatorii	Molecule antiinflamatorii
TNF alfa Tromboxan	IL-1 ra
IL-1 beta PAF	IL-4
IL-2 moleculă solubilă de adeziune	IL-10
IL-6 VIP	IL-13
IL-8 Fosfolipaza A_2	Receptorii solubili pentru TNF-alfa
IL-15 Prostacicline	Proteina de transport LPS
Interferon gamma	
Prostaglandine	

În infecţii răspunsul inflamator este bine conservat şi până la un anumit nivel, bine reglat. După impactul infecţios primul moment este marcat de producerea de către organism a proteinelor solubile şi molecule lipidice proinflamatorii, care activează sistemele de apărare locală şi sistemică, inclusiv sistemul imunitar; secvenţa următoare corespunde producerii de molecule antiinflamatorii ce atenuează sau chiar opresc răspunsul proinflamator (4,5,6). Cauza diferenţelor de răspuns la infecţie este generată de variaţiile genetice în producerea citokinelor. Intervenţia imunomodulatorilor ar trebui să aibă în vedere următoarele aspecte (4,7,8):

- prevenirea stimulării excesive a macrofagelor, limfocitelor şi celulelor endoteliale prin neutralizarea endo/exotoxinelor circulante cu doze mari de imunoglobuline polivalente şi receptori "capcană" solubili;
- restaurarea performanţelor imunităţii mediate celular pentru a depăşi "paralizia imunologică" prin factorul de stimulare a coloniilor de granulocite – macrofage (G – CSF), interferon gamma pentru refacerea funcţiilor monocitelor, a expresiei HLA-DR la suprafaţa acestora şi stimularea secreţiei de IL-6 şi TNF-alfa;
- diminuarea pe termen scurt (< 72 h) a activităţii proinflamatorii a monocitelor/macrofagelor şi a neutrofilelor polimorfonucleare prin administrarea de indometacin şi corticosteroizi în doze mici, inhibiţia formării TNF-alfa prin pentoxifilină (8).

Eşecurile terapiei de antagonizare a citokinelor (anticorpi anti TNF, receptori solubili pentru TNF, anticorpi monoclonali anti LPS, antagonişti ai receptorului pentru IL-1) s-ar datora incapacităţii de a defini predominanţa tipului de mediatori (proinflamatori vs antiinflamatori) şi/sau momentul tardiv în administrarea lor. Cea mai studiată citokină din punct de vedere biologic cât şi clinic este γ-interferonul (IFN).

La şoarece, administrarea de gamma-IFN potenţează capacitatea macrofagelor de a fagocita micobacteriile, iar dacă gena pentru gamma IFN este supresată, administrarea de doze bacteriene chiar subletale respectivilor şoareci îi va ucide (9,10,11). În cazul administrării de IL-12, rezultatul este dublarea supravieţuirii şoriceilor de la 58 la 112 zile comparativ cu lotul tratat numai cu antituberculoase (12). Sunt puţine publicaţiile privind utilizarea citokinelor imunomodulatoare în infecţii bacteriene la om. Astfel, Condos (13), pe 5 pacienţi cu *Mycobacterium tuberculosis* multi-R (TBMR) cu frotiu şi cultură pozitivă, au primit tuberculostatice în asociere cu gamma-IFN în aerosoli, obţinându-se ameliorări în simptomatologie. Tramontana (14) a ales o altă alternativă şi anume, inhibarea producţiei endogene de TNF alfa cu ajutorul talidomidei, însă rezultatele clinice au fost modeste.

În perspectivă, intervenţia imunomodulatoare, aplicabilă după identificarea tipului de mediatori predominanţi, s-ar putea dovedi soluţia de elecţie, mai ales pentru grupele de risc genetic.

TABELUL II

Gamma interferon (IFN) : Carateristici

Glicoproteină (40-70 K Da)
Sintetizat de limfocitele CD_4, CD_8, NK
Activator major al imunităţii
Induce expresia moleculelor MHC de clasa II
Stimulează macrofagele să elibereze IL-1
Activează fagocitoza de către macrofage
Stimulează producţia de compuşi nitrici, în special prin intermediul NO sintetazei
Amplifică activitatea celulelor prezentatoare de antigen
Creşte responsivitatea la IL-2

E. Terapia genetică. Ingineria genetică pentru obţinerea de noi droguri antiinfecţioase rămâne o variantă modernă în tratamentul unor boli cronice şi infecţioase, care va fi probabil în viitor modalitatea terapeutică de maximă eficienţă.

Orice celulă vie conţine acid dezoxiribonucleic (ADN) care controlează procesele de creştere şi dezvoltare a unei celule normale, pe baza unui cod genetic ereditar. Codonii catenelor de ADN posedă modelul de sinteză pentru proteine structurale şi funcţionale (enzime, hormoni, mediatori imuni).

Cu ajutorul ingineriei genetice se poate obţine o diversitate a genelor necesară producerii de enzime cu rol multifuncţional şi modular. Astfel, s-a obţinut biosinteza a două importante clase ce acţionează ca antibiotice naturale: poliketide şi peptide metabolice ribosomale.

În structura moleculei de ADN, nucleotidul alanină (A) se leagă în special de Timidină (T), pe când nucleotidul Guanină (G) se leagă de citozină (C). Secvenţa lanţului de nucleotide care conţine informaţia pentru sinteza unei proteine se numeşte secvenţă sens, iar lanţul nucleotidic complementar cu secvenţa sens se numeşte secvenţa anti sens. Medicamentele sintetizate care au acţiune antisens pot bloca sinteza proteinelor specifice unui agent patogen, favorizând distrugerea acestuia.

Moleculele anti sens (MAS) au fost experimentate în laborator iniţial pe culturi celulare, demonstrând inhibiţia inflamaţiei, ulterior pe animale cu tumori umane induse experimental.

Cea mai eficientă acţiune a MAS s-a dovedit administrarea în retinita determinată de virusul citomegal.

O aplicabilitate eficientă a terapiei genetice pare să se realizeze în tuberculoză.

Pe modele animale experimentale a fost posibil identificarea infecţiei persistente în timpul căruia încărcătura bacteriană a rămas constantă pe o perioadă de câteva luni (15).

Pe modele murine s-a demonstrat că deleţia genei ce codifică enzima izocitratliază reduce capacitatea *M.tuberculosis* de a supravieţui în macrofagele activate şi de a permite persistenţa infecţiei (16). Această descoperire demonstrează importanţa căii glioxilatului în metabolismul intermediar al organismelor persistente, sugerând dependenţa mare a acestora de lipide, comparativ cu carbohidraţii, ca sursă energetică. Astfel, medicamentele care inhibă specific această cale metabolică, ar putea reprezenta o alternativă fiabilă în terapia infecţiei persistente.

A doua cauză a persistenţei bacteriilor tuberculoase este atribuită genei pca A, care codifică o enzimă cu rol în modificarea acizilor micolici din peretele micobacteriilor şi a glicolipidelor de suprafaţă (17). Mutaţia genei pca A va inhiba caracterul de "şiret" al bacilului tuberculos, putând fi astfel recunoscut imunologic.

Pe modele experimentale murine, administrarea de vacccinuri ADN ce codifică antigenele micobacteriene sau imunomodulatorul IL-12 s-au dovedit eficace în reducerea încărcăturii antigenice din infecţia persistentă (18).

Progresele ştiinţei au permis dezvoltarea în paralel a noilor chimioterapice şi o mai bună cunoaştere a gazdei.

Relaţiile dintre microorganisme şi gazdele umane fac parte din biologia existenţei umane şi evoluează concordant cu evoluţia biologică universală.

Orice intervenţie a omului prin "inginerie genetică" asupra microorganismelor naturale poate deregla raporturile dintre acestea şi om, inducând modificări în biotipul lor.

Orice efort din partea inteligenţei umane nu trebuie precupeţit în lupta cu tulpinile microbiene multirezistente, selectate de multe ori prin utilizarea necontrolată şi abuzivă a antibioticelor.

"*Carpent tua poma nepotes*" (Vergilius).

BIBLIOGRAFIE

1. Bryskier A. L'antibiothérapie au passé, au present et au future. *Presse Med* 1995 ; 24 : 55-65.
2. Smith M. New antibiotics on horizon. *Science* 2002 ; 9 : 28-32.
3. Fernandez-Lopez S. Aantibacterial agents hased on the cyclic d, 1-peptide architecture. *Nature* 2001 ; 412 : 452-455.
4. Bone RC, Grodzin CY. Sepsis : A new hypothesis for pathogenesis of the Disease. *Process Chest* 1997 ; 112 : 235-243.
5. Charpentier J. Role of host response during severe bacterial infection. *Arch.Pediat* 2001 ; sept 8, suppl.4 : 689S-696S.
6. Kasai T. Anti-infkammatory cytokine levels in patient with septic shock. *Res.Commun Mol.Pathol.Pharmacol* 1997 ; 98 (1) : 34-42.
7. Faist E. Therapeutic Immunomodulatory Approaches for the Control of Systemic Inflammatory response Syndrome and the Prevention of Sepsis. *New Horiz* 1998 ; 6, 2 suppl. : S97-S104.
8. Zeni F. Effects of pentoxifyline on circulating cytokine concentrations and hemodynamics in patients with septic shock : results from a double-blind, rondomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 1996 ; 24 (2) : 207-214.
9. Cole ST. Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence. *Nature* 1998 ; 393 : 537-544.
10. Corian E. Immunotherapy with Mycobacterium vaccae in the treatment of tuberculosis in Romania. *Respir Med* 1997 ; 91 : 13-19.
11. Flynn JL. An essentiale role for interferon gamma in resistance to Mycobacterium tuberculosis infection. *J Exp Med* 1993 ; 178 : 2249-2254.
12. Flynn JL. IL-12 increase resistance of BALB/C to Mycobacterium tuberculosis infection. *J Immunol* 1995 ; 155 : 2515-2524.
13. Condos R. Treatment of multidrug resistance pulmonary TB with interferon-gamma via aerosol. *Lancet* 1997 ; 349 : 1513-1515.
14. Tramontana JM. Thalidomide treatment reduces tumor factor alpha production and enhances weight gain in patients with pulmonary tuberculosis. *Mol Med* 1995 ; 1 : 384-397.
15. Orme IM. Mousa model of tuberculosis. In : Bloom BR ed. *Tuberculosis : protection, pathology and control.* Washington DC : ASM Press, 1994 : 113-134.
16. McKinney JD. Persistance of Mycobacterium tuberculosis in macrophages and mice requires the glyxolate shunt enzyme isocitrate lase. *Nature* 2000 ; 406 : 735-738.
17. Glickman MS. A novel mycolic acid cyclopropane synthetase is required for persistence and virulence of Mycobacterium tuberculosis. *Mol Cell* 2000 ; 5 : 717-727.
18. Lowric DB. Therapy of tuberculosis in mice by DNS vaccination. *Nature* 1999 ; 400 : 269-271.

HEPATITELE CRONICE AUTOIMUNE
ABORDAREA DIAGNOSTICĂ ŞI TERAPEUTICĂ ACTUALĂ

Cristina Cijevschi Prelipcean, Cătălina Mihai, Carmen Ştefănescu, V.L. Drug
Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

AUTOIMMUNE HEPATITIS: NEW DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APROACH (Abstract): Autoimmune hepatitis is a self - perpetuating hepatocellular inflammation. The diagnosis is established by a number of diagnostic criteria, defined by the International Autoimmune Hepatitis Group, and the exclusion of other causes of chronic hepatitis. There are two fundamental goals in therapy: induction of remission and maintenance of remission. The standard initial treatment is prednisone monotherapy or combination therapy with prednisone and azathioprine, which induce a clinical, biochemical and histologic remission in 65 -87% of patients within 3 years. Other typical tratment endpoints in autoimmune hepatitis are an incomplete response, tratment failure and intolerance of the administrated drugs. If the tratment results are unsatisfactory, liver transplantation and alternative drugs such as Cyclosporin A, tacrolimus, cyclophosfamide, mycophenolat mofetil, budesonide, ursodeoxycholic acid should be considered; however, efficacy in clinical trials has not been shown. Future investigations must focus on the clarification of pathogenic mechanisms, characterization of target autoantigens, identification of host susceptibility factors, and assessment of alternative tratment strategies.

Key words: AUTOIMMUNE HEPATITIS, DIAGNOSIS, TREATMENT

Afecţiuni hepatice puţin frecvente, hepatitele autoimune (HAI) afectează în 3 din cazuri femeile tinere (de obicei înainte de decada a-4-a de viaţă, dar cu limite cuprinse între 9 luni şi 77 de ani). Stabilirea diagnosticului implică coexistenţa de *criterii pozitive* (creşterea transaminazelor, hipergamaglobulinemie, prezenţa autoanticorpilor serici, asocierea manifestărilor autoimune extrahepatice, asocierea cu HLA DR3 şi DR4, infiltrat inflamator periportal la examenul histologic, răspuns la terapia imunsupresoare) şi *criterii negative* (excluderea unor alte cauze de afectare hepatică precum infecţiile virale, steatoza hepatică nonalcoolică, consumul de medicamente sau alcool, afecţiunile hepatice congenitale şi mai ales bolile colestatice hepatice)(1). Se asociază *frecvent* (16-63% din cazuri) cu alte afecţiuni autoimune: poliartrita reumatoidă, tiroidita autoimună, boala Graves, sindromul Sjogren, rectocolita ulcero-hemoragică şi mai *rar* cu anemie hemolitică autoimună, glomerulonefrite, irite sau uveite, miastenia gravis, crioglobulinemie, lichen plan, trombocitopenie autoimună idiopatică, dermatită herpetiformă, boală celiacă, diabet zaharat insulino-dependent, lupus eritematos sistemic, vitiligo (2). Atât simptomatologia clinică (astenie fizică, dureri abdominale, artralgii, prurit şi uneori febră) cât şi examenul obiectiv (icter, hepatomegalie, steluţe vasculare, ascită, encefalopatie) nu au specificitate pentru diagnostic (3). Dintre explorările biochimice nivelul seric crescut al gamaglobulinelor şi în special al IgG reprezintă elementul de la care porneşte suspiciunea diagnostică.

În 1992 (revizuit în 1999), Grupul Internaţional de studiu al Hepatitelor Autoimune

TABELUL I

Criterii de diagnostic în hepatitele autoimune (1)

CRITERII	SCOR
Sex	
feminin	+2
masculin	0
Nivele serice ale fosfatazei alcaline vs aminotransferaze	
> 3.0	-2
< 1,5-3.0	0
< 1,5	+2
Globuline serice totale, gammaglobuline sau IgG	
>2N	+3
1,5-2N	+2
1-1,5N	+1
<1N	0
Autoanticorpi	
ANA, SMA sau LKM-1	
>1:80	+3
1:80	+2
1:40	+1
<1:40	0
Anticorpi antimitocondriali	
pozitivi	- 4
Markeri virali	
IgM anti-HAV, AgHBs sau IgM anti-HBc-pozitiv	-3
Anti HVC-pozitiv la ELISA şi/sau RIBA	-2
Anti HVC-pozitiv la PCR pentru HCV RNA	-3
Test pozitiv indicând infecţie cu oricare alt virus	-3
Seronegativitate pentru toate cele de mai sus	+3
Alţi factori etiologici	
Consum recent de medicamente hepatotoxice sau contact cu derivate de sânge	
da	-4
nu	+1
Alcool(consum mediu)	
<25g/zi	+2
>60g/zi	-2
HLA-DR3, HLA-DR4	+1
Afecţiuni autoimune asociate	+2
Alţi autoanticorpi	+2
Răspuns la corticoterapie	
Complet	+2
Recădere după întreruperea tratamentului	+3
Trăsături histologice	
Hepatită de interfaţă	+3
Infiltrat limfoplasmocitic	+1
Formare de rozete	+1
Nici una din cele de mai sus	- 5
Modificări biliare	- 3
Alte modificări	- 3

Interpretarea scorurilor cumulate:
HAI certă - > 15 înainte de tratament şi >17 după tratament;
HAI probabilă - 10-15 înainte de tratament şi 12-17 după tratament.

a propus stabilirea diagnosticului de HAI pe baza unui scor (tabel I), deşi, odată cu definirea noilor forme de suprapunere între HAI şi alte afecţiuni precum hepatita cronică cu virus C sau ciroza biliară primitivă etc, diagnosticul a devenit un exerciţiu provocator pentru medicul curant.

Se descriu trei forme majore de HAI în funcţie de prezenţa markerilor serologici.

Tipul 1 se caracterizează prin prezenţa anticorpilor antinucleari (ANA) şi/sau anti fibră musculară netedă (SMA). Anticorpii anti-actină (subgrup de SMA) au o mai mare specificitate pentru diagnostic dar o sensibilitate mai mică şi nu se dozează în practica curentă (4). Asocierea rectocolitei ulcero-hemoragice impune efectuarea colangiografiei pentru excluderea colangitei sclerozante primitive.

Prezenţa anticorpilor microsomali anti - rinichi şi ficat (LKM1) caracterizează HAI de tip 2. Este mai puţin frecventă la adulţi afectând predominant copii între 2-14 ani. Formele acute sau fulminante de boală sunt mai frecvente în HAI de tip2 comparativ cu HAI de tip 1 iar prognosticul este mai sumbru, boala progresând mai rapid către ciroză. Asociază frecvent manifestări imunologice extrahepatice.

Cel de-al 3-lea tip de HAI presupune prezenţa anticorpilor anti-antigen solubil hepatic şi pancreatic (SLA/LP), anticorpi ce nu pot fi determinaţi decât în laboratoare specializate. De obicei ANA şi anti LKM1 sunt negativi dar pot apare anticorpi anti-fibră musculară netedă (SMA) +, anticorpi antimitocondriali (AMA), factor reumatoid şi anticorpi anti-membrană hepatică. Unii autori o consideră ca variantă a tipului 1 şi nu ca entitate separată.

Deşi majoritatea formelor de HAI sunt tipuri clasice, sindromul s-a dovedit mai heterogen decât s-a apreciat, descriindu-se forme de boală ce par a avea caracteristici autoimune dar, peste care se suprapun (simultan sau consecutiv), în principal elemente de boală colestatică (sindroame overlap şi variante outlier). Aceste forme reprezintă 18% din HAI şi, în general, sunt recunoscute ca HAI cu răspuns nefavorabil la tratamentul cu corticoizi (3).

Overlap HAI – ciroză biliară primitivă (CBP). Pacienţii cu HAI şi AMA + sau cu elemente histologice de colangită, se înscriu în sindromul overlap cu CBP. Titrul AMA este de obicei sub 1 : 160, anticorpii de tip M2 fiind rar pozitivi. Elementele de colangită limfoidă (9%), fibroasă (4%), sau pleomorfică (7%) pot sugera elemente de PBC la pacienţii cu HAI. Tratamentul recomandat în aceste forme este cu glucocorticoizi (3).

Overlap HAI - colangită sclerozantă primitivă (CSP). Asocierea unei boli inflamatorii hepatice + colestază + leziuni ale căilor biliare + lipsa de răspuns la terapia corticoidă susţin un sindrom overlap cu CSP. Aceşti pacienţi necesită colangiografie. Puncţia biopsie hepatică este normală în 5-10% din cazuri; ca urmare absenţa colangitei fibroase în fragmentul examinat nu exclude diagnosticul (5). Tratamentul are 3 variante, în funcţie de manifestarea principală: prednison în afectarea preponderent hepatică, acid ursodeoxicolic în cazul în care domină colestaza sau mixt.

Overlap HAI - hepatite virale. Patru procente din pacienţii cu HAI prezintă anticorpi anti VHC + iar alţi 4% - markeri ai infecţiei cu VHB. Dintre pacienţii cu hepatite cronice virale, 11% au SMA+ iar 28% ANA +, titrurile sunt însă mici, în general sub 1 : 80. Doar 11% din cazuri au titruri peste 1 : 160 (5). În cazurile tipice nu se descrie seropozitivitate concomitentă pentru ANA şi SMA. Se consideră că formele cu titruri pentru ANA şi SMA peste 1 : 320 şi seropozitivitate concomitentă pentru aceşti markeri sunt caracterizate prin predominanţa leziunilor autoimune. Aceste elemente sunt esenţiale în stabilirea atitudinii terapeutice deoarece managementul acestor pacienţi presupune administrarea de terapie diferenţiat în funcţie de caracterele predominante; corticosteroizii sunt ineficienţi în overlapul cu ponderea componentei infecţioase având şi dezavantajul de a facilita replicarea virală. Interferonul administrat în condiţiile unei boli autoimune poate antrena o exagerare a activităţii inflamatorii.

Colangitele autoimune. Sunt afecţiuni hepatocelulare de tip inflamator care îndeplinesc criterii clinice şi biologice de HAI şi PBC dar cu AMA negativi. Se caracterizează prin prezenţa anticorpilor anti-anhidrază carbonică care însă nu sunt dozabili decât în anumite laboratoare. Răspunsul acestei afecţiuni la tratamentul cu corticoizi şi acid ursodeoxicolic (UDCA) este variabil, aceştia îmbunătăţind doar datele de laborator dar nu şi arhitectura histologică (6).

PRINCIPII DE TRATAMENT

Scopul tratamentului în HAI este dublu: 1) *inducerea remisiunii* şi 2) *prevenirea recăderilor*. Important este stabilirea momentului oportun de iniţiere a acestuia. Indicaţia de tratament se bazează pe manifestările clinice şi gradul inflamaţiei şi mai puţin pe elementele de disfuncţie hepatică deoarece s-a constatat că hipoproteinemia sau hiperbilirubinemia, în absenţa inflamaţiei, nu răspund la tratament. Pacienţii cirotici cu activitate inflamatorie intensă au un răspuns similar celor noncirotici.

Indicaţiile iniţierii tratamentului în HAI sunt rezumate în tabelul II (5).

Anii 1960-1970 au postulat, prin studii randomizate, eficienţa tratamentului cu prednison şi azatioprină în HAI, tratament utilizat şi în prezent. În anii '80 s-a dovedit eficienţa azatioprinei ca tratament de întreţinere, pentru prevenirea recidivelor. În prezent noi clase de medicamente: ciclosporina, micofenolat mofetil, tacrolimus, ciclofosfamida, budesonidul încearcă să îşi definească rolul în tratamentul formelor severe, în cazul lipsei de răspuns sau a recidivelor HAI. Transplantul hepatic rămâne apanajul insuficienţei hepatice acute şi a lipsei de răspuns la tratament medical.

Tratamentul de atac constă în administrarea de *prednison* sau asocierea la doze mici de prednison a *azatioprinei*. Eficienţa celor două scheme este similară cu menţiunea că asocierea prednison-azatioprină are cel mai bun raport beneficiu-risc şi mai puţine efecte secundare. Corticoterapia prelungită este limitată de prezenţa efectelor secundare: facies Cushingoid, obezitate, acnee, hirsutism, osteoporoză, hipertensiune arterială, diabet zaharat (tabel III).

Dozele uzuale sunt de 60 mg/zi pentru prednison în monoterapie, sau 30 mg/zi asociat cu azatioprină 50-100 mg/zi. Dozele

TABELUL II

Indicaţiile tratamentului în hepatita autoimună (5)

	Absolute	**Relative**	**Fără indicaţie**
Date clinice	Simptomatologie majoră	Simptomatologie medie	Asimptomatic cu modificări medii de laborator Intoleranţă anterioară la azatioprină şi prednison
Date de laborator	AST > 10 N AST > 5 N şi γ globuline > 2N	AST > 3-5N AST > 5 N şi γ globuline < 2N	AST < 3N Citopenie severă
Histologie	„Bridging necrosis" sau necroză confluentă	Hepatită periportală	Ciroză inactivă Hepatită portală Ciroză decompensată cu sângerare variceală

TABELUL III

Principalele efecte adverse ale tratamentului standard, cu prednison şi azatioprină în HAI (7)

Efectele adverse ale corticoterapiei	Efectele adverse ale azatioprinei
Acnee	Greţuri, vărsături
Facies Cushingoid	Dureri abdominale
Vergeturi	Hepatită toxică
Obezitate	Pancreatită
Osteoporoză	Erupţii cutanate
Psihoză, depresie	Artralgii, mialgii
Diabet zaharat	Leucopenie
Cataractă	Teratogenitate
Hipertensiune arterială	Oncogenitate

de corticoterapie se reduc progresiv (60, 40, 30, 30, 20 în săptămânile 1-5 pentru monoterapie , respectiv 30, 20, 15, 15, 10 în cazul terapiei combinate)(6). Azatioprina poate fi introdusă concomitent cu prednisonul sau ulterior, fiind apoi utilizată ca tratament de întreţinere (azatioprina nu este utilă ca monoterapie în tratamentul de atac !).

Durata tratamentului de atac este variabilă, până la obţinerea criteriilor de remisiune Remisiunea astfel obţinută trebuie susţinută ulterior printr-un tratament de prevenire a recăderilor deoarece, în lipsa acestuia, 50% din pacienţi prezintă la 6 luni după întrerupere o reactivare a fenomenelor autoimune (7). Pacienţii cu recădere au o mai rapidă progresie spre ciroză şi au efecte secundare ale tratamentului mult mai intense.

Azatioprina în doze de 2 mg/kg corp/zi constituie cea mai eficientă alternativă de prevenţie a recăderilor asociată unei opriri progresive a administrării de prednison (8). Întreruperea administrării de azatioprină se poate avea în vedere după 4 ani de remisiune sub tratament. Pacienţii care au în antecedente cel puţin două episoade de recădere necesită tratament a la long cu prednison (10 mg/zi) şi azatioprină (2,5 mg/kgc/zi).

Administrarea timp îndelungat a azatioprinei este grevată de numeroase efecte secundare (tabelul III). Administrarea în ciroza hepatică cu hipersplenism şi pancitopenie severă este contraindicată.

Creşterea riscului de cancer (limfom malign non-Hodgkin, cancere cutanate sau hepatocarcinoame) - risc documentat la pacienţii transplantaţi şi trataţi cu azatioprină - nu este dovedit la pacienţii cu HAI. Complicaţia cea mai severă este insuficienţa medulară care justifică indicaţia de monitorizare hematologică a acestor pacienţi. Deficitul homozigot în thiopurină methyltransferază (a cărui frecvenţă în populaţia generală se apreciază a fi de 1/300) predispune la aplazie medulară precoce şi severă. Unii autori recomandă cercetarea acestei anomalii genetice înaintea începerii tratamentului cu azatioprină (9).

În caz de intoleranţa la azatioprină, s-au raportat efecte benefice, cu o reducere a efectelor secundare, prin folosirea metaboliţilor activi ai azatioprinei: 6-mercaptopurina şi 6-thioguanina (10).

Tipuri de răspuns în HAI (6):

Complet (87%): *clinic* (absenţa simptomatologiei subiective), *biochimic*: bilirubină, albumine, gama-globuline normale, ASAT<2N şi *histologic* (remisiune histologică);

Incomplet (7%): lipsa răspunsului complet la 3 ani de la iniţierea tratamentului;

Eşec (6%): agravare în timpul tratamentului imunsupresiv;

Necesitatea *întreruperii tratamentului datorită efectelor secundare severe* ale terapiei;

Recădere: recurenţa simptomelor şi a modificărilor biochimice după întreruperea terapiei.

Ce putem face în situaţiile cu evoluţie nefavorabilă la tratamentul „ clasic” ?

Se revizuieşte diagnosticul; în caz de asociere a *colestazei* se efectuează explorări pentru sindromul overlap (colangiografia RMN, ERCP). Acidul ursodeoxicolic (15 mg/kg/zi) conduce la o ameliorare clinică, biologică şi histologică dar nu influenţează fibroza (7).

În caz de *recădere* se reia tratamentul de atac, cu reducerea mult mai lentă a dozelor de prednison (2,5 mg lunar); se consideră că şansele de remisie sunt cu atât mai mici cu cât numărul de recăderi este mai mare, deşi au fost raportate remisii şi după 20 de ani de evoluţie a bolii, în ciuda numărului mare de recăderi (11).

Răspunsul incomplet presupune administrarea continuă a tratamentului (azatioprină cu/fără cortizon) la cele mai mici doze care menţin transaminazele de 5 ori mai mici decât valorile normale sau induc remisia histologică.

În cazul *lipsei de răspuns* sau a *agravării* sub terapie:

- creşterea dozelor de cortizon (60 mg/zi) şi azatioprină (150 mg/zi) pe o perioadă de 4-6 săptămâni;
- folosirea altor clase de medicamente: inhibitorii de calcineurină şi antimetaboliţi. Trebuie făcută menţiunea că toate aceste noi medicamente sunt în fază de cercetare, experimentală sau au fost utilizate pe loturi mici de pacienţi şi nu pot fi recomandate în practica curentă.

* *Ciclosporina* - este utilizată ca adjuvant al prednisonului şi azatioprinei când se instalează insuficienţa hepatică (12) sau poate fi considerată ca o alternativă a terapiei de primă linie în HAI de tip 2. Dozele nu sunt standardizate - 2-5 mg/kgc/zi şi trebuie avute în vedere efectele secundare - nefrotoxicitatea, hipertensiunea arterială, diareea sanghinolentă (13). Beneficiile ciclosporinei în tratamentul HAI necesită în continuare studii şi cercetări pentru a putea fi cuantificate.

* *Tacrolimus* (FK506), 0,075 mg/kg/zi, - s-au raportat efecte benefice în inducerea remisiunii în formele severe de HAI (diminuarea citolizei şi colestazei)(14). Nu sunt suficiente date pentru a recomanda folosirea sa în practica curentă.

* *Rapamycin* are structură identică cu tacrolimus; este cunoscută mai mult teoretic decât practice în tratamentul HAI (15).

* *Mycophenolate mofetil*, folosit ca imunsupresiv în transplantul hepatic, a fost utilizat în doze de 1g la 12 ore pe un lot de 7 bolnavi fără răspuns sau cu răspuns incomplet la tratament convenţional (16). Sintetic, mecanismul de acţiune este similar azatioprinei dar este limfocit specific. Este recomandat de cercetătorii americani şi britanici pentru a fi evaluat în tratamentul HAI (15).

* *Ciclophosphamida, metotrexatul* (17, 18) şi-au dovedit eficacitatea, dar au fost raportate doar cazuri izolate sau loturi reduse de pacienţi.

* Acidul ursodeoxicolic, 13-15 mg/kgc/zi, prin acţiunea sa de afectare a producţiei de citokine şi de reducere a apoptozei, a fost folosit în studii experimentale. Nu au existat diferenţe semnificative comparativ cu placebo, în special la pacienţii cu probleme (19).

* Înţelegerea mecanismelor patogenice ale HAI a dus la studierea unor substanţe cu acţiune imunologică specifică (peptide blocante, CTLA-4 solubil, interleukină 10 recombinată, anticorpi anti TNFa). Acestea, ca şi terapia genică, sunt deocamdată doar promisiuni teoretice şi necesită cercetări viitoare pentru a putea fi aplicate în practică (19).

Trasplantul hepatic este tratamentul efectiv în HAI; are supravieţuire ridicată la 5 ani (70%) (18) deşi recidiva bolii pe grefon, în ciuda tratamentului imunosupresor se citează în 20% -40% din cazuri (20). Procentajul de recidivă poate fi diminuat printr-o selecţie adecvată a pacienţilor şi o mai bună corelaţie între diagnosticul clinic, serologic şi histologic (21).

În cazul apariţiei *efectelor secundare severe*:

- tratamentul discontinuu şi "puls-terapia" au rezultate mai slabe comparativ cu alternativa clasică;
- suplimentarea cu vitamină D, calciu, bifosfonaţi în caz de osteoporoză;
- budesonidul este un steroid sintetic de generaţia a II-a, cu o rată crescută de metabolizare la primul pasaj hepatic şi cu efecte secundare sistemice reduse (18). Este recomandat ca substituient al corticoterapiei clasice în special datorită absenţei efectelor secundare asupra densităţii osoase. Nu oferă avantaje comparativ cu corticoterapia clasică în ciroza hepatică din cauza şunturilor porto-sistemice. Dozele de 6-9 mg/zi pot induce remisiunea, dar potenţialul său terapeutic viitor în HAI constă în menţinerea remisiunii în absenţa efectelor secundare nedorite ale corticoterapiei pe termen lung. La pacienţii rezistenţi la tratamentul clasic, tratamentul cu Budesonide 9 mg/zi 2-12 luni a avut rezultate dezamăgitoare (22). Sunt necesare noi studii pentru a putea recomanda acest corticoid în practică. Deflazacort, derivat de prednisolon cu efecte secundare mai puţine, în special pe metabolismul glucidic, a fost studiat pe loturi mici de bolnavi şi necesită în continuare studii pentru a putea fi recomandat (19).
- înlocuirea azatioprinei cu metaboliţii săi: 6-mercaptopurina şi 6-thioguanina.

O mai bună rată a supravieţuirii şi o mai bună calitate a vieţii pacienţilor cu HAI se pot obţine prin clarificarea mecanismelor patogenice, caracterizarea ţintelor antigenice, identificarea factorilor de risc şi contracararea acestora precum şi introducerea unor strategii terapeutice alternative. Pe lista medicamentelor „cu potenţial" se situează în prim plan ciclosporina, tacrolimus şi budesonidul. Aplicarea în cadrul HAI a noilor cunoştinţe de biologie moleculară, virusologie, imunologie şi transplant reprezintă tot atâţia paşi pe calea progresului.

BIBLIOGRAFIE

1. International Autoimmune Hepatitis Group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31:929-938.
2. Manns M, Kruger M. Immunogenetics in liver disease. *Gastroenterol* 1994; 106: 1676-1697.
3. Czaja AJ. Natural history, clinical features, and treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 1984; 4: 1.
4. Fusconi M, Cassani F, Zauli D et al. Anti-actin antibodies: A new test for an old problem. *J Immunol Methods* 1990; 130: 1.
5. Czaja AJ. Diagnosis, prognosis and treatment of classical autoimmune chronic active hepatitis. In: Krawit EL, Wiesner EL eds. *Autoimmune liver disease*. New York: Raven Press, 1991.
6. Heathcoat J. Autoimmune hepatitis: current management strategies. *AGA postgraduate course*, 2003: 79-84.
7. Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis: clinical challenges. *Gastroenterol* 2001; 120: 1502-1517.
8. Stellon AJ, Keating JJ, Johnson PJ. Maintenance of remission in autoimmune chronic active hepatitis with azathioprine after corticoid withdrawl. *Hepatol* 1988; 8: 781-784.
9. Ben Ari Z, Mehta A, Lennard L. Azathioprine induced myelosuppresion due to thiopurine methyltransferase deficiency in a patient with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1995; 23: 351-354.

10. Dubinsky M, Feldman E, Abreu MT. Idiosyncratic adverse reactions to 6-mercaptopurine and azathioprine can be averted by switching to thyoguanine in patients with IBD. *Gastroenterol* 2001; 120 (suppl 1): A56.
11. Czjasa AJ, Narayan Menon KV, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *Hepatol* 2002; 35 (4): 890-897.
12. Fernandes NF, Redeker AG, Vierling JM. Cyclosporine therapy in patients with steroid resistant autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 241-248.
13. Malekzacleh R et al. Cyclosporin A is a promising alternative to corticosteroids in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1321-1327.
14. Heneghan MA, Rizzi P, Merfalane IG, Portmann B, Harrison P. Low dose tacrolimus as treatment of severe autoimmune hepatitis: potential role in remission induction. *Gut* 1999; 44(suppl 1): A61.
15. Czaja AJ. Autoimmune liver disease. *Curr Op Gastroenterol* 2001; 17(3): 268-275.
16. Richardson PD, James PD, Ryder SD. Mycofenolat mofetil for maintenance of remission in autoimmune hepatitis in patients resistant to or intolerant of azathioprine. *J Hepatol* 2000; 33: 371-375.
17. Venkataramani A, Jones MB, Sorell MF. Methotrexat therapy for chronic active autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3432-3434.
18. Pariente A. Hepatites auto-immunes: prise en charge therapeutique. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: 813-819.
19. Czaja A. Autoimmune hepatitis. *Gastrointestinal/Liver Secrets* 2001: 135.
20. Cattan P, Berney T, Conti F et al. Outcome of orthotopic liver transplantations in autoimmune hepatitis according to subtypes. *Transpl Int* 2002; 15: 34-38.
21. Tillman HL et al. Liver transplantation in autoimmune liver disease: selection of patients. *Hepatogastroenterol* 1999; 46: 3053-3059.
22. Czaja AJ, Lindor KD. Failure of budesonide in a pilot study of tratment - dependent autoimmune hepatitis. *Gastroenterol* 2000; 119: 1312-1316.

NOUTĂŢI

NECESITATEA FOLOSIRII MEDICAŢIEI ANTIREFLUX ŞI A UNOR PROCEDURI ENDOSCOPICE DUPĂ CHIRURGIA ANTIREFLUX

Unul dintre scopurile chirurgiei antireflux constă în reducerea utilizării medicamentelor antireflux. Există controverse asupra modului în care acest obiectiv poate fi realizat chirurgical. Date comparative privind utilizarea medicaţiei la pacienţii cu boală de reflux gastroesofagian (BRGE) trataţi medical faţă de cei trataţi chirurgical sunt relativ puţine, şi nu există informaţii despre necesitatea efectuarii unor procedee adiţionale, precum endoscopia digestivă superioară sau dilataţia esofagiană. Velanovich a realizat un studiu în care a comparat două grupuri: primul format din pacienţi trataţi medical şi al doilea din bolnavi trataţi chirurgical, cu supraveghere ulterioară de cel puţin un an. Au fost studiaţi câte 122 pacienţi din fiecare grup. Medicaţia antireflux a fost necesară la 13% din bolnavii cu chirurgie antireflux versus 95% din cei trataţi medical ($p < 0,0001$). Doar 25% din pacienţii cu chirurgie antireflux care au necesitat tratament medical, au răspuns la administrarea acesteia. Procedeele adiţionale s-au impus la 9% din pacienţii cu chirurgie antireflux versus 64% din pacienţii trataţi medical ($p < 0,0001$). În concluzie, chirurgia antireflux tinde să reducă utilizarea medicamentelor şi a procedurilor esofagiene subsecvente. Mai mult, cea mai mare parte a pacienţilor cu chirurgie antireflux, aflaţi sub tratament medicamentos în perioada postoperatorie, nu răspund la terapie, necesitând o evaluare obiectivă a simptomatologiei. (Velanovich V. Medication Usage and Additional Esophageal Procedures after Antireflux Surgery. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques* 2003; 13 (3): 161-164).

Gabriela Balan

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 1

SPASMELE INFANTILE ŞI SINDROMUL WEST

Georgeta Diaconu[1], **Ioana Grigore**[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a III-a Pediatrie
2 Rezident Neurologie pediatrică

INFANTILE SPASMS AND WEST SYNDROME (Abstract): West syndrome, an epileptic encephalopathy of infancy and early childhood with variable etiology, consist of the triad of infantile spasms, arrest or regress of psychomotor development and specific EEG patern of hypsarhytmia. Infantile spasms occur within the first year of life. West syndrome has proved to be resistent to treatment, although VPA and benzodiazepines have been shown to be helpful. Then is general agreement that ACTH or oral corticosteroides remain the treatment of choice, especially in idiopathic cases, which have a better prognosis. **Key words**: INFANTILE SPASMS, WEST SYNDROME, CHILDHOOD EPILEPSY, HYPSARHYTMIA

Sindromul West (SW), descris pentru prima dată în 1841, este cea mai frecventă şi mai bine cunoscută encefalopatie epileptică infantilă, definit de triada spasme infantile (SI), oprire sau regres în dezvoltarea neuromotorie şi pattern EEG de hipsaritmie.

Debutul SW este în majoritatea cazurilor înaintea vârstei de 1 an (3-7 luni) (4). Cei mai mulţi autori consideră limita superioară a vârstei de debut pentru SI ca fiind 12-18 luni, alţii însă neagă posibilitatea debutului tardiv şi cred că reprezintă manifestări ale sindromului Lennox-Gastaut (SLG), deoarece SW evoluează frecvent spre SLG, ambele având aceeaşi fiziopatologie (2).

Frecvenţa SW după vârsta de 1 an este încă greu de determinat. Jeavons şi Bowers (9) au raportat că 3% din cazuri debutează după vârsta de 1 an, procent similar cu cel raportat de Bednarek şi Dulac (2), care le-au denumit "spasme infantile cu debut tardiv" menţionând că nu reprezintă un nou sindrom, aspectele clinice şi EEG-rafice incluzându-le în cadrul SW.

ASPECTE CLINICE

Spasmele infantile sunt contracţii musculare masive şi globale, cu predominanţă axială, neaşteptate, în general bilaterale şi simetrice ale muşchilor gâtului, trunchiului şi extremităţilor. Aspectul crizei depinde de intensitatea contracţiei şi de implicarea prevalentă a muşchilor flexori sau extensori. Intensitatea spasmelor este variabilă; frecvent sunt imperceptibile, expresia limitându-se la o grimasă facială, scurtă cădere a capului, fixarea privirii sau numai plâns inexplicabil. În cursul unei serii de SI, se poate observa o creştere a intensităţii fenomenului şi o difuzie progresivă a contracţiei în tot corpul. Starea de conştienţă, greu de apreciat, este abolită în timpul crizei; copilul îşi întrerupe activitatea şi nu reacţionează la stimulii externi, respiraţia este neregulată, iar la sfârşitul salvei apar modificări vasomotorii, mişcări oculare anormale (nistagmus, deviaţia privirii), surâs sau plâns. SI pot fi precedate sau acompaniate de crize parţiale, atone sau tonice.

SI şi SW nu sunt sinonime, spasmele pot să apară şi în alte sindroame epileptice (s. Ohtahara, encefalopatia mioclonică precoce) atât în prima copilărie, cât şi mai târziu.

În SW crizele sunt reprezentate clasic de spasme în flexie ("tic salaam", Grusskrämpfe) care determină flexia bruscă a capului, trunchiului şi braţelor cu extensia gambelor sau mai rar flexia gambelor şi extensia braţelor. În realitate este vorba de mioclonii lente ce interesează musculatura striată (spasme masive), urmate eventual de o fază tonică. Spasmele în extensie determină o extensie bruscă a gâtului, trunchiului şi braţelor, sunt mai puţin comune şi rar reprezintă unicul tip de criză. Cele două tipuri de SI pot coexista, dar în 6-8% din cazuri spasmul este unilateral, adesea adversiv sau evident asimetric (5). SI sunt în general pluricotidiene şi frecvent se reunesc în salve de 5-10 şi chiar mai multe crize, ce apar la trezire sau la adormire, fiind mult mai rar întâlnite în timpul somnului lent.

Retardul sau deteriorarea psihomotorie este caracteristică SW. În particular sunt compromise achiziţiile statice, coordonarea motorie, interesul faţă de mediu, vivacitatea.

TRASEUL EEG INTERICTAL

Hipsaritmia, definită pentru prima dată de Gibbs şi Gibbs (7) în 1952, este un traseu EEG-rafic caracteristic SW, înregistrat intercritic în stare de veghe şi caracterizat prin dezorganizarea ritmului de fond, care este înlocuit de unde lente polimorfe din banda theta, dar mai ales delta, de amplitudine mare, cu topografie variabilă, asincronă în cele două emisfere (fig. 1). În cursul somnului traseele de hipsaritmie se modifică, îmbrăcând aspect de polivârf-undă în paroxisme bilaterale pe un traseu de fond constituit din anomalii lente. Uneori traseul are aspect de hipsaritmie atipică sau modificată: hipsaritmie unilaterală, asimetrică, asociată cu focar iritativ sau cu anomalii multifocale (fig.2), uneori traseu de ,,suppression burst". Aspectul tipic este prezent la aproximativ 2/3 din pacienţi (4). În acord cu Lombroso, prezenţa hipsaritmiei este un factor de prognostic important, în acest caz SW având un prognostic semnificativ mai bun în comparaţie cu alte modele EEG (10). Studiind înregistrările EEG-rafice ale bolnavilor cu SW, Fusco şi col. (6) raportează la toţi pacienţii cu pattern EEG de hipsaritmie tipică o evoluţie mai bună decât la cei cu variante de hipsaritmie, indiferent de diagnosticul etiologic şi tratamentul instituit.

ETIOLOGIE

SW simptomatic are etiologii multiple, SI fiind considerate un răspuns al creierului imatur la diferite tipuri de leziuni. Etiologia poate fi ante-, peri- şi postnatală, iar fenomenele preexistente sunt diferite. Dacă un pacient are mai mulţi factori preexistenţi cauza determinantă poate să rămână necunoscută. Watanabe (15) în 1987 a raportat apariţia hipsaritmiei la un copil diagnosticat ulterior cu SW ce a fost precedată de vârfuri şi unde ascuţite focale şi multifocale. Autorul consideră că prezenţa a mai mult de patru din următoarele simptome premonitorii indică risc pentru SI:

- mişcări ritmice ale gurii,
- simptome focale cu lateralizare neechivocă, reducerea ratei somnului REM,
- descărcări multifocale hipersincrone,
- activitate asincronă emisferică,
- prezenţa de unde lente supravoltate în regiunea pre-centrotemporală,
- reducerea undelor lente supravoltate din timpul somnului non REM.

Iinuma şi col. (8) consideră că aproximativ 2/3 dintre copiii cu probleme pre/perinatale care manifestă o combinaţie de anomalii vizuale şi descărcări EEG-rafice occipitale, dezvoltă ulterior SW. Deci, insuficienţa vizuală poate fi o condiţie predictivă ce precede apariţia SW.

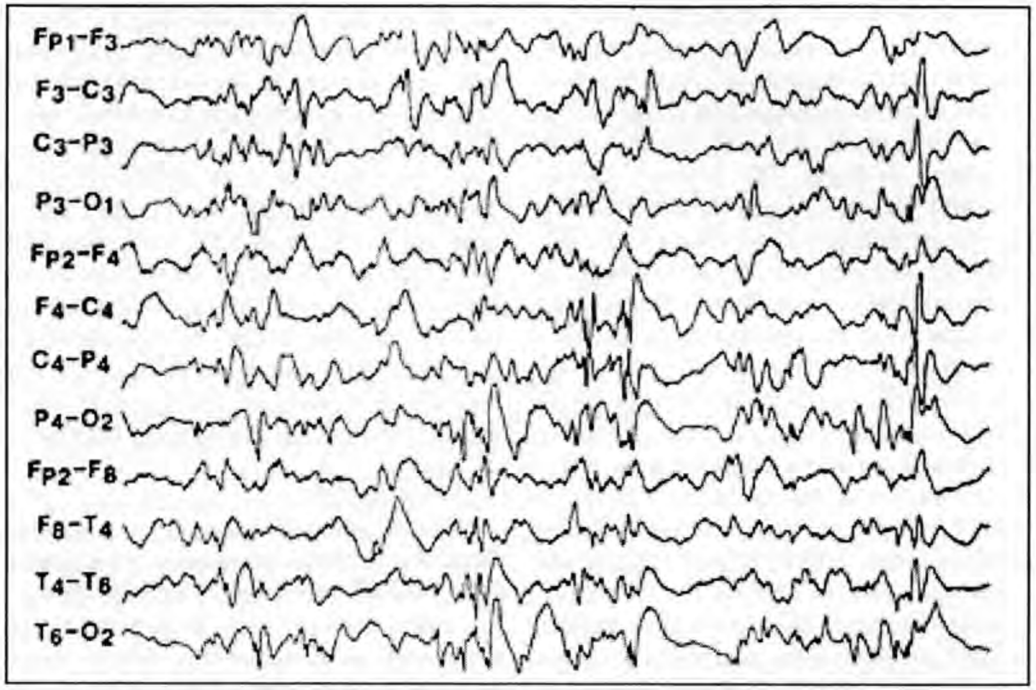


Fig. 1 Hipsaritmie tipică la un pacient de 7 luni cu spasme infantile în flexie

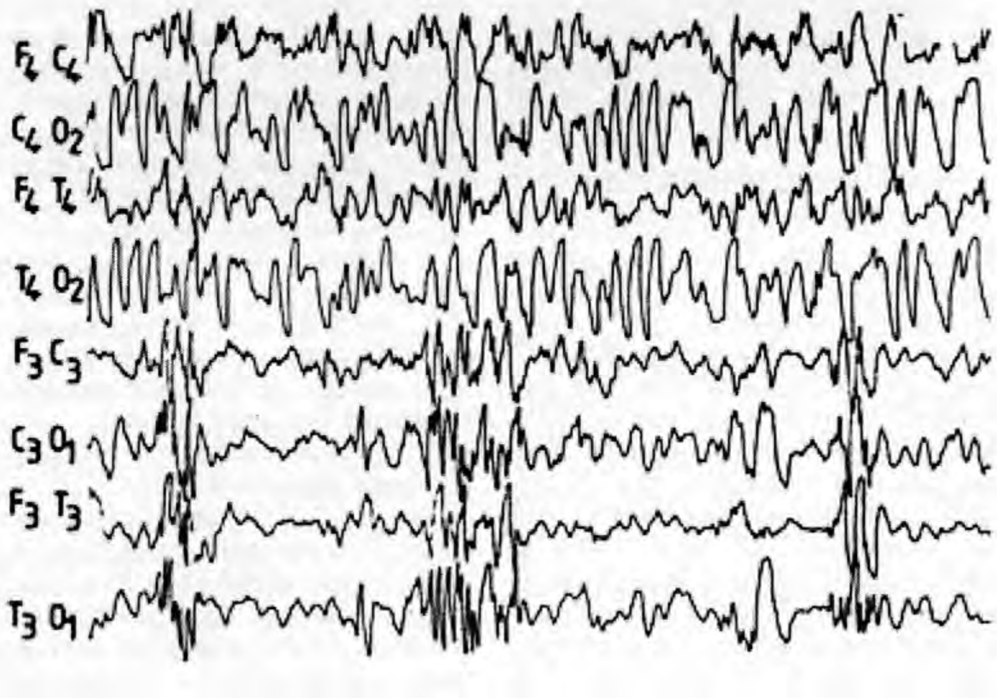


Fig. 2 Hipsaritmie asimetrică la un pacient de 4 luni cu SW simptomatic

Diferite patologii ale SNC pot genera SI, între acestea un loc important fiind ocupat de sindroamele neurocutanate. 10-15% din copiii cu scleroză tuberoasă prezintă SI, ocazional raportate şi la cei afectaţi de neurofibromatoză tip 1 (NF$_1$). Motte şi col. (11) au prezentat 15 copii cu NF$_1$ şi SI la care evoluţia crizelor a fost bună, fără recăderi după întreruperea steroizilor şi a drogurilor antiepileptice (DAE), dezvoltarea cognitivă fiind de asemenea normală.

Traumatismele, stroke-ul şi aberaţiile cromozomiale (s. X fragil, s .Down) au fost implicaţi ca factori cauzali.

Bolile infecţioase pot juca un rol important în etiologia SI. Riikonen (13) a raportat la 10% din copiii studiaţi o cauză infecţioasă a SW. Infecţiile congenitale şi dobândite cu T. gondii şi CMV, rubeola congenitală, sifilisul congenital, meningitele şi encefalitele virale sau bacteriene sunt citate în numeroase studii din literatură (5,13).

Toate tipurile de malformaţii cerebrale (agenezia de corp calos, lissencefalia, pahigiria, displazia corticală, hemimegalencefalia, holoprozencefalia) sunt constant asociate cu SW.

FIZIOPATOLOGIE

Mecanismul fiziopatologic al descărcărilor ictale este încă nesigur. Orice leziune corticală focală sau multifocală poate produce la o anumită vârstă hipsaritmie. La pacienţii cu leziuni focale corticale vârsta de debut a SI diferă în funcţie de topografia regiunii (occipitală, temporală sau frontală) ce corespunde ordinei de maturaţie a SNC.

Disfuncţia corticală este comună în toate cazurile de SI şi este rezultatul leziunii difuze sau activităţii paroxistice continui, iar corelaţia ei cu fiziopatologia nu este bine clarificată. Mulţi copii cu SW prezintă regres psihomotor, ceea ce sugerează că disfuncţia cerebrală severă apare după debutul sindromului. Numeroase studii confirmă această ipoteză, disfuncţia corticală fiind o trăsătură comună a pacienţilor cu SW evidenţiată prin tomografie cu emisie de pozitroni (PET), fără a fi permanentă, chiar la bolnavii cu leziuni organice şi modificându-se cu simptomele clinice (1,3,5).

Chugani şi col. (3) au raportat modificări în metabolismul glucozei la nivelul nucleilor lenticulari şi cortexului cerebral. Cu ajutorul PET au identificat arii focale de displazie corticală, hipometabolice la copiii cu SI, localizate în mod obişnuit în regiunea parieto-occipito-temporală, rezecţia acestor arii îmbunătăţind prognosticul în multe cazuri. Scăderea semnificativă a fluxului sanguin cerebral în regiuni ce corespund focarelor EEG-rafice la copiii cu SW sugerează că lobul temporal este aria corticală cea mai frecvent implicată în SI.

În 1996, Muroi şi col. (12) au raportat într-un studiu MRI întârzierea mielinizării la copiii cu SW. În grupul heterogen al copiilor cu SW criptogenic a fost găsită la începutul bolii, mielinizare normală sau uşor întârziată. Urmărirea în timp a pacienţilor a arătat că, la copiii cu prognostic rezervat, întârzierea în mielinizare survine sau se accentuează în cursul SW. La bolnavii cu leziuni cerebrale pre- sau perinatale este evidentă o importantă întârziere în mielinizare, înainte sau la scurt timp după debutul SI. Această diferenţă poate fi utilă în depistarea unor boli preexistente SW.

Hiperexcitabilitatea la nivelul cortexului poate rezulta din excesul căilor excitatorii care apar în timpul maturaţiei şi determină o activitate paroxistică care se presupune că modifică stabilitatea sinapselor şi astfel, împiedică stabilirea conexiunilor normale, rezultatul fiind afectarea funcţiilor cognitive şi persistenţa epileptogenezei. Asincronia activităţii vârfurilor în ambele emisfere se diferenţiază evident de paroxismele vârf-undă lentă cu care hipsaritmia poate evolua după al doilea an de viaţă. Activitatea continuă de vârfuri şi unde lente împiedică activitatea funcţională a cortexului pentru dezvoltarea cognitivă normală, iar apariţia descărcărilor paroxistice explică deteriorarea psihomotorie.

ASPECTE TERAPEUTICE

Atitudinea terapeutică în SW constituie încă un subiect de discuţii şi dezacord între diferite şcoli. Tratamentul se poate adresa ,,simptomului" prin folosirea ACTH / prednison, DAE sau, în anumite cazuri, poate fi direcţionată cu succes împotriva agentului sau a leziunii cauzale.

Eficacitatea ACTH-ului şi prednisonului în controlul crizelor şi normalizarea EEG a fost unul din punctele necontroversate în SW încă de la primul raport din 1958 al lui Sorel, deşi există păreri diferite referitoare la eficacitate, doza optimă şi durata tratamentului. Mecanismul de acţiune al ACTH nu a fost încă complet elucidat. S-a demonstrat că ACTH-ul poate favoriza mielinizarea SNC şi formarea dendritică, accelerând maturaţia şi scurtând astfel perioada vulnerabilă şi hiperexcitabilă a micii copilării. De asemenea ACTH-ul declanşează producerea de neurosteroizi care modulează receptorii $GABA_A$ care sunt legaţi de ionul de Cl şi au acţiune inhibitorie asupra neuronilor SNC.

În SI s-a demonstrat existenţa unei creşteri anormale a sintezei corticotropin realising hormone (CRH) care determină o hiperexcitabilitate neuronală selectivă în timpul unei perioade în care numărul de receptori CRH este crescut. Atât ACTH-ul cât şi glucocorticoizii acţionează printr-un mecanism de feed-back negativ pentru a suprima sinteza şi secreţia de CRH care are efect convulsivant.

SI sunt în general rezistente la toate DAE. Totuşi, unele DAE pot avea un oarecare beneficiu în tratamentul SW. Benzodiazepinele (nitrazepam, clonazepam) sunt considerate de unii autori cele mai eficiente antiepileptice (1,5). Valproatul de sodiu (VPA) este unul dintre DAE ce este eficace în SI şi are avantajul folosirii pe termen lung. Siemes şi col. (14) au obţinut la jumătate din pacienţii luaţi în studiu un control bun al SI după 4 săptămâni de tratament cu doze de VPA, variind între 40-100 mg/kg/zi. Alţi autori raportează controlul total al SI la 29% din copiii cu SW studiaţi, în special la cei cu SW idiopatic (1,4). Unii autori afirmă că dozele mari de VPA administrate din prima zi a tratamentului controlează hipsaritmia la aproximativ 80% din pacienţi şi îmbunătăţesc funcţia cognitivă (1,5). Vigabatrinul şi-a demonstrat eficacitatea în SI din scleroza tuberoasă în monoterapie sau în asociere cu ACTH, unii autori considerându-l medicamentul de primă alegere. La rândul său, Topamaxul este un antiepileptic ce potenţează acţiunea inhibitorie a GABA şi care şi-a demonstrat eficacitatea în controlul SI cu normalizarea EEG şi recuperarea parţială a dezvoltării psihomotorii. Lamotrigina poate reprezenta o alternativă terapeutică în SI.

Tratamentul chirurgical ce constă în îndepărtarea leziunii corticale epileptogene se dovedeşte eficace în cazul existenţei unei singure leziuni. Pacienţii cu tumori, displazie focală sau hemimegalencefalie şi porencefalie beneficiază de îndepărtarea leziunii cu oprirea epilepsiei şi îmbunătăţirea dezvoltării psihomotorii.

EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC

SW se asociază în 80-90% din cazuri cu întârzierea mintală (4,9). Unii pacienţi prezintă tulburări cognitive şi / sau de comportament de tip autist, incidenţa fiind de 24% (5). O vindecare completă cu dezvoltare psihomotorie normală este rară şi întâlnită doar în forma idiopatică. Aproximativ 40% din pacienţii cu SW idiopatic au un prognostic bun (5). Factorii de prognostic favorabil sunt debutul SI > 4 luni, pattern EEG de hipsaritmie tipică care se normalizează după administrarea intravenoasă a diazepamului, precocitatea terapiei, răspunsul rapid şi stabil electroclinic la tratament. Evoluţia spontană a SW nu este niciodată favorabilă. Frecvent SI se transformă în alte tipuri de crize şi în evoluţie aceşti copii pot să dezvolte după câteva luni sau ani o epilepsie parţială sau generalizată, asociată constant cu întârziere mintală. Alţii evoluează către SLG. Prognosticul este sever cu o mortalitate de 5-30%.

CONCLUZII

Sindromul West este o epilepsie cu debut legat de vârstă, cauzată de o multitudine de factori, care prezintă un tip particular de crize epileptice, spasmele infantile, ce apar la sugar şi în mica copilărie. Recunoaşterea sindromului este necesară pentru a preveni întârzierea diagnosticului şi a tratamentului care trebuie să fie precoce şi agresiv, pentru a obţine dispariţia rapidă a crizelor şi a modifica istoria naturală a bolii.

În 1976 Ohtahara a propus termenul de ,,encefalopatie dependentă de vârstă", sindroamele Ohtahara, West si Lennox-Gastaut reprezentând trei stadii succesive în maturaţia procesului epileptic.

BIBLIOGRAFIE

1. Aicardi J. Infantile spasm and related syndromes. In: Aicardi J eds. *Epilepsy in Children*. New York: Raven Press, 1994, 18-43.
2. Bednarek N, Motte J, Soufflet C, Plouin P, Dulac O. Evidence of late-onset infantile spasms. *Epilepsia* 1998; 39 (1): 55-60.
3. Chugani HT, Shewmere DA, Sankar R, Chen BC, Phelps ME. Infantile spasm II lenticulal nuclei and brain stem activation on positron emission tomography. *Ann Neurol* 1992; 31: 212-219.
4. Donat JF. The age-dependent epileptic encephalopathies. *J Child Neurol* 1992; 7.
5. Dulac O, Tuxhon I. Infantile spasms. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P. eds. *Epileptic Syndrome in Infancy, Childhood and Adolescence*. 3 rd ed. John Libbey & Co Ltd, 2002, 47-63.
6. Fusco L, Vigevano F. Ictal clinical electroencephalographic findings of spasms in West syndrome. *Epilepsia* 1993; 34: 671-678.
7. Gibbs FA, Gibbs EL. *Atlas of electroencephalography. Epilepsy*. vol. 2. Cambridge Massachussets: Addison-Wesley, 1952.
8. Iinuma K, Haginoya K, Nagai M, Kon K, Yagi T, Saito T. Visual abnormalities and occipital EEG discharges: risk factors for West syndrome. *Epilepsia* 1994; 35 (4): 806-809.
9. Jeavons PM, Bowers BD. Infantile spasm. In: Vinken PJ, Bruyn GW eds. *Handbook of clinical neurology, The epilepsies*. vol. 15. Amsterdam: North Holland, 1974, 219-234.
10. Lombroso CT. Aprospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. *Epilepsia* 1983; 24: 135-158.
11. Motte J, Billard C, Fejerman N, Sfaello Z, Arroyo H, Dulac O. Neurofibromatosis type one and West syndrome: a relatively benign association. *Epilepsia* 1993; 34: 732-736.
12. Muroi J, Okuno T, Kuno C et al. An MRI study of the myelination pattern in West syndrome. *Brain Dev* 1996; 18: 179-184.
13. Riikonen R. Infantile spasms: infections disorders. *Neuropediatrics* 1993; 24: 274-280.
14. Siemes H, Spohr HL, Michael Th, Nau H. Therapy of infantile spasms with valproate: results of prospective study. *Epilepsia* 1988; 29: 553-560.
15. Watanabe K, Takenchi T, Hakamada S et al. Neurophysiological and neuroradiological featurea preceding infantile spasm. *Brain Dev* 1987; 9: 391-398.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 1

SARCINA ŞI BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE IDIOPATICE

G. Asimakopoulos
Ammerland Klinik Westerstede
Departamentul de Obstetrică şi Ginecologie

PREGNANCY AND INFLAMMATORY BOWEL DISEASE (Abstract): Inflammatory bowel disease (IBD) - Crohn's disease, ulcerative colitis-affects frequently the women in their childbearing years with concerns about both on pregnancy and evolution of the IBD. Important issues concerning a pregnant woman with IBD include the effect of pregnancy on the disease, and, conversely, the effect of IBD on pregnancy and inheritance of IBD in the offspring. Adverse fetal outcomes are not increased when IBD is inactive; however, women with active active disease incur a greater risk of premature birth. Most of women with active IBD at the time of contraception have continued or worsening disease activity during pregnancy. Most medications for IBD are safe during pregnancy, with notable exceptions. A key principle of management is that active disease, not therapy, poses the greatest risk to pregnancy. **Key words**: INFLAMMATORY BOWEL DISEASE, CROHN'S DISEASE, ULCERATIVE COLITIS, PREGNANCY

Bolile inflamatorii intestinale *("inflammatory bowel diseases")* idiopatice - rectocolită ulcero-hemoragică (RCUH) şi boala Crohn (BC) - reprezintă afecţiuni inflamatorii cronice de etiologie necunoscută ale tractului gastrointestinal, individualizate prin trăsături clinice şi morfologice, dar având procese patogenice şi epidemiologice comune. RCUH interesează exclusiv colonul şi este limitată la mucoasă, dar în BC procesul inflamator cuprinde transmural oricare segment al tractului gastrointestinal; ambele entităţi sunt grevate de numeroase complicaţii şi asociate unor variate manifestări extraintestinale.

Atât RCUH cât şi BC afectează adesea persoanele tinere; consecutiv, problemele legate de interferenţa acestor boli sau a tratamentului acestora cu procreaţia sunt frecvent ridicate. Pentru o femeie cu RCUH sau BC care este gravidă sau intenţionează să devină gravidă, îngrijorarea se referă la transmiterea bolii la nou-născut, la efectele sarcinii asupra evoluţiei bolii, la efectele bolii asupra sarcinii şi la efectele medicamentelor asupra dezvoltării normale a fătului. Bărbatul suferind de RCUH sau BC este îngrijorat de influienţa bolii asupra fertilităţii şi de potenţialul teratogen al medicamentelor, obligat să le consume o perioadă îndelungată. În cele ce urmează, încercăm să sintetizăm aspectele legate de sarcină şi bolile inflamatorii intestinale idiopatice în lumina celor mai recente studii publicate în reviste de mare prestigiu.

INFLUENŢA BOLII INFLAMATORII INTESTINALE IDIOPATICE ASUPRA SARCINII

1. Riscul de transmitere a bolii inflamatorii intestinale idiopatice

Riscul de boală inflamatorie intestinală la descendenţii bolnavilor cu RCUH sau BC este de 2-13 ori mai mare decât cel pentru populaţia generală (1,2). Riscul pare superior când ambii părinţi suferă de boală inflamatorie intestinală idiopatică (3). Totuşi, boala inflamatorie intestinală idiopatică nu este o dezordine genetică în adevăratul stil Mendelian (4).

2. Efectele bolii inflamatorii intestinale asupra sarcinii

Sarcina evoluează normal cu condiţia ca RCUH sau BC să fie într-o fază inactivă; o perioadă de minim 3 luni de inactivitate a bolii înainte de concepţie este recomandată. Din contră, dacă boala este într-o fază activă la începutul sarcinii, riscul de a rămâne activă pe parcursul sarcinii şi a complicaţiilor este crescut (4).

Riscul de avort şi moarte fetală

Avorturile sunt mai frecvente la femeile RCUH sau BC, în special când boala este activă (5).

Riscul morţii fetale după a 16-a săptamână de sarcină este de aproximativ 1% în populaţia generală şi de 2% în caz de BC în plină activitate (6).

Riscul prematurităţii

Cu toate progresele terapeutice există un risc crescut pentru naştere prematură în cursul BC şi RCUH (5,7). Unele studii sugerează că greutatea la naştere a nou-născuţilor de la mame cu boală inflamatorie intestinală idiopatică (în special BC) este semnificativ mai mică decât a celor de la mame sănătoase (8).

Riscul malformaţiilor congenitale

Riscul malformaţiilor congenitale în populaţia generală este de 3-4%; până în prezent studiile publicate nu raportează date clare privind riscul malformaţiilor congenitale la gravidele cu boală inflamatorie intestinală idiopatică (4,5).

INFLUENŢA SARCINII ASUPRA EVOLUŢIEI BOLII INFLAMATORII INTESTINALE IDIOPATICE

În timpul sarcinii

Dacă boala inflamatorie intestinală idiopatică este activă în momentul concepţiei, este foarte probabil ca boala să fie activă în tot timpul sarcinii şi să crească riscul de complicaţii legate de sarcină mai ales dacă gravida are BC (4). Ocazional, sarcina poate determina o reducere în indicele de activitate a bolii sau chiar o remisiune clinică, în particular în primul trimestru de sarcină (4).

După naştere

În general, se consideră că sarcina nu influenţează în mod semnificativ istoricul natural al bolii inflamatorii intestinale idiopatice, deşi unele studii au sugerat că sarcina diminuă activitatea ulterioară a bolii (10).

INVESTIGAŢII PENTRU BOALA INFLAMATORIE INTESTINALĂ IDIOPATICĂ ÎN TIMPUL SARCINII

Ecografia abdominală poate fi efectuată, ca şi rezonanţa magnetică (11), dacă este necesară.

Radiografia abdominală este contraindicată din motivul expunerii la radiaţii (risc de leucemie la copil, mutaţii genetice).

Sigmoidoscopia nu induce naşteri premature (12), dar colonoscopia trebuie evitată.

TRATAMENTUL BOLII INFLAMATORII INTESTINALE IDIOPATICE ÎN TIMPUL SARCINII

Cele mai multe studii arată că tratamentul medical al bolii inflamatorii intestinale idiopatice cu diferiţi agenţi nu influenţează evoluţia sarcinii (7,13). Trebuie subliniat că activitatea bolii şi nu medicaţia influenţează cel mai mult evoluţia sarcinii.

Sulfasalazina şi acidul 5-aminosalicilic. Sulfasalazina, primul compus salicilic, utilizat de peste o jumătate de secol în tratamentul bolii inflamatorii intestinale idiopatice, nu prezintă risc fetal sau maternal (5,13, 14). Sulfalazina măreşte însă riscul deficitului în folaţi, care se poate dăuga la nevoile crescute de folaţi din timpul sarcinii; consecutiv, se recomandă un supliment de acid folic (2 mg/zi) la femeia gravidă tratată cu sulfasalazină.

Acidul 5-aminosalicilic (mesalazina) pare, după majoritatea studiilor, fără risc asupra sarcinii şi fătului (14,15); totuşi, având în vedere posibilitatea nefrotoxicităţii preparatului la adult şi riscul nefropatiei fetale semnalate la un singur caz neonatal (17), este recomandabil ca la femeia gravidă mesalazina să se administraze în dozele cele mai reduse, iar dacă sunt necesare doze mai mari sa se recurgă la o alternativă terapeutică sau să se controleze ecografic rinichii fătului (18).

Imunomodulatoare. Azathioprina şi *6-mercaptopurina* (6-MP) sunt cunoscute teratogene la animalul de experienţă şi responsabile de avorturi spontane (19). Totuşi, în practica clinică, pe baza unor multiple studii cu azathioprină şi 6-MC la gravidele cu transplant renal (19, 20), se consideră că riscurile iatrogene ale ambelor imunomodulatoare sunt neglijabile la gravida cu boală inflamatorie intestinală idiopatică care necesită tratament (4,15). În consecinţă, dacă la o femeie cu boală inflamatorie intestinală idiopatică tratată cu azathioprină sau 6-MC apare sarcina, această medicaţie poate fi menţinută sub rezerva unei stricte supravegheri hematologice (leucograma).

Methotrexatul este teratogen şi responsabil de anomalii congenitale şi avorturi spontane atât la animal cât şi la om (21) ; de aceea, methotrexatul este contraindicat în timpul sarcinii.

Ciclosporina nu are efecte teratogene, dar poate produce nefropatie tubulară la făt (22).

Thalidomida, eficace în tratamentul unor cazuri de BC, este un teratogen cunoscut (responsabil de pandemia de malformaţii grave din anii 1950-1960) şi are contraindicaţie majoră în sarcină (23).

Infliximab, un agent biologic utilizat în tratamentul BC complicate, nu are efecte teratogene sau embriotoxice (24), dar folosirea acestuia la femeile gravide a fost doar sporadică, pentru siguranţă fiind nevoie de studii care să cuprindă un număr semnificativ de cazuri.

Până în prezent nu dispuneam de date concludente privind siguranţa utilizării noilor imunomodulatoare *(micofenolat, tacrolimus, etanercept)* la gravidele cu boală inflamatorie intestinală idiopatică (25).

Antibioticele. Metronidazolul şi *ciprofloxacina* sunt cele mai utilizate antibiotice în tratamentul bolii inflamatorii intestinale idiopatice. Metronidazolul, administrat timp de 7-10 zile nu prezintă nici un pericol la femeia gravidă (26) ; totuşi, este contraindicată administrarea acestui antibiotic în cure prelungite în timpul sarcinii. Ciprofloxacina este contraindicată la gravide din cauza potenţialului său efect artropatogen (27) deşi unele studii nu au raportat malformaţii fetale sau artropatii după utilizarea acestui antibiotic în primul trimestru de sarcină (28).

Probioticele nu au contraindicaţii la femeia gravidă cu boală inflamatorie intestinală idiopatică (18).

Corticosteroizii – prednisonul şi *prednisolonul* – pot fi utilizaţi fără restricţii la femeia gravidă cu boală inflamatorie intestinală idiopatică, întrucât studii largi nu au demonstrat efecte negative asupra evoluţiei sarcinii (avorturi spontane, naşteri premature) sau nou-născutului (malformaţii)(29).

Medicaţia anti-diareică. Loperamida nu este teratogenă şi poate fi utilizată, în doză moderată, chiar în primul trimestru de sarcină (30). Lipsesc date concludente privind efectele *difenoxilatului* asupra sarcinii, dar combinaţia difenoxilat - atropină este dovedită ca având efect teratogen (31) şi în consecinţă, este contraindicată la femeia gravidă. *Codeina* a fost utilizată frecvent în timpul sarcinii, fără efect teratogen dovedit. În general, este recomandabil ca anticolinergicele şi antispasticele să fie evitate în tratamentul diareei la gravidele cu boală inflamatorie intestinală idiopatică (31)

Tratamentul chirurgical

Tratamentul chirurgical poate fi necesar în cursul sarcinii pentru unele complicaţii acute a bolii inflamatorii intestinale idiopatice (ocluzie intestinală, hemoragie masivă, abces, colită fulminantă). Riscul crescut de avort şi de moarte fetală nu trebuie să modifice indicaţiile chirurgicale în cazurile de complicaţii acute ale bolii inflamatorii intestinale (32).

BIBLIOGRAFIE

1. Orholm M, Fonager K, Sorensen HT. Risk of ulcerative colitis and Crohn's disease among offspring of patients with chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999 ; 94 : 3236-3238.
2. Binder V. Genetic epidemiology in inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 1998 ; 16 : 351-355.
3. Bennett RA, Rubin PH, Present DH. Frequency of inflammatory bowel disease in offspring of couples both presenting with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 1991 ; 100 : 1638-1643.
4. Kane S. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterol Clin N Am* 2003 ; 32 : 323-340.
5. Tennenbaum R, Marteau P, Elefant E, Rambaud JC, Modigliani R, Gendre JP et al. Prognostic de la grossesse au cours des maladies inflammatoires intestinales. *Gastroenterol Clin Biol* 1999 ; 23 : 464-469.
6. Cléandre D, Dufour P, Tiberghien B, Bernardi C, Vinatier D, Monnier JC. Entérocolites chroniques idiopathiques et grossesse. Répercussions mutuelles et traitements. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1993 ; 22 : 59-65.
7. Norgard B, Fonager K, Pedersen L, Jacobsen BA, Sorensen HT. Birth outcome in women exposed to 5-aminosalicylic acid during pregnancy : a Danish cohort study. *Gut* 2003 ; 52 : 243-247.
8. Moser MA, Okun NB, Mayes DC et al. Crohn's disease, pregnancy, and birth weight. *Am J Gastroenterol* 2000 ; 95 : 1021-1026.
9. Roux C, Migne G, Mulliez N, Youssef S. Fréquence des malformations a la naissance. Etude d'une maternité parisienne pendant 5 ans. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1982 ; 11 : 215-226.
10. Castiglione F, Pignata S, Morace F, Sarubbi A, Baratta MA, D'Agostino L et al. Effect of pregnancy on the clinical course of a cohort of women with inflammatory bowel disease. *Ital J Gastroenterol* 1996 ; 28 : 199-204.
11. Toppenberg KS, Hill DA, Miller DP. Safety of radiographic imagining during pregnancy. *Am Fam Physician* 1999 ; 59 : 1813-1818.
12. Cappell MS, Sidhom O. Multicenter, multiyear study of safety and efficacy of flexible sigmoidoscopy during pregnancy in 24 females with follow-up of fetal outcome. *Dig Dis Sci* 1995 ; 40 : 472-479.
13. Kornfeld D, Cnattingius S, Ekbom A. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease : a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1997 ; 177 : 942-946.
14. Korelitz BI. Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Gastroenterol Clin North* Am 1998 ; 27 : 213-224.
15. Couve S, Seksik P, Elefant E, Raymond J, Marteau P. Maladies inflammatoires de l'intestin et procreation. *Gastroenterol Clin Biol* 2003 ; 27 : 618-626.
16. Diav-Citrin O, Parl YH, Veerasuntharam G et al. The safety of mesalamine in human pregnancy : a prospective controlled cohort study. *Gastroenterol* 1998 ; 114 : 23-28.
17. Colombel JF, Brabant G, Gubler MC et al. Renal insufficiency in infant : side-effect of prenatal exposure to mesalazine ? *Lancet* 1994 ; 344 : 620-621.
18. Marteau P. Safety aspects of probiotic products. *Scand J Nutr* 2001 ; 45 : 22-24.
19. Ramsey-Goldman R, Schilling E. Immunosuppresive drug use during pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 1997 ; 23 : 149-167.
20. Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, Present DH. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease : a retrospective cohort study. *Gastroenterol* 2003 ; 124 : 9-17.
21. Donnenfield A, Pastuszak A, Noah JS, et al. Methotrexate exposure prior to and during pregnancy. *Teratology* 1994 ; 332 : 49.
22. Bar OB, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy : a meta-analysis. *Transplantation* 2001 ; 71 : 1051-1055.

23. Lary JM, Daniel KL, Erickson JD, Roberts HE, Moore CA. The return of thalidomide : can birth defects be prevented? *Drug Saf* 1999 ; 21 : 161-169.
24. Katz JA, Lichtenstein GR, Keenan GF, Healy DE, Jacobs SJ. Outcome of pregnancy in women receiving remicade (infliximab) for the treatment of Crohn's disease or rheumatoid arthritis (abstract). *Gastroenterol* 2001 : 120 (suppl 1) : 366.
25. Pergola PE, Kancharla A, Riley DJ. Kidney transplantation during the first trimester of pregnancy : immunosuppression with mycophenolate mofetil, tacrolimus, and prednisone. *Transplantation* 2001 ; 71 : 964-971.
26. Diav-Citrin O, Shechtman S, Gotteiner T, et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to metronidazole : a prospective controlled cohort study. *Teratology* 2001 ; 63 : 186-192.
27. Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, Lewis M, Koren G. Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994 ; 84 : 535-538.
28. Linseman DA, Hampton LA, Branstetter DG. Quinolone-induced arthropathy in the neonatal mouse : morphological analysis of articular lesions produced by pipemidic acid and ciprofloxacin. *Fundamental Applied Toxicol* 1995 ; 28 : 59-64.
29. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids : prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000 ; 62 : 385-392.
30. Einarson A, Mastroiacovo P, Arnon J et al. Prospective, controlled multicenter study of loperamide in pregnancy. *Can J Gastroenterol* 2000 ; 14 : 185-187.
31. Bonapace E, Fisher RS. Constipation and diarrhea in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1998 ; 27 : 197-211.
32. Olsen KO, Juul S, Berndtsson I et al. Ulcerative colitis : female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterol* 2002 ; 122 : 15-19.

NOUTĂŢI

SINDROM DEMENŢIAL REVERSIBIL INDUS DE THALIDOMIDĂ

Thalidomida este un medicament utilizat în tratamentul mielomului multiplu pentru proprietăţile sale proapoptotice şi antiangiogenice. Efectele adverse cunoscute sunt nevrita periferică şi sedarea. Centrul Medical al Universităţii Virginia Commonwealth a descris cazul unui pacient diagnosticat cu mielom multiplu în 2001 care urma tratament cu Thalidomidă (200 mg/zi,per os), asociată cu Dexametazonă (40mg/ zi, discontinuu). După aproximativ 2 luni de tratament pacientul prezintă amnezie progresivă si tulburări distimice, unipolare, sugestive pentru un sindrom maniacal, rapid rezolutiv sub tratament cu Risperidonă (antipsihotic aparţinând clasei benzoxioxazolului), 2mg/zi. Întreruperea tratamentului antipsihotic la externarea pacientului, în condiţiile menţinerii terapiei zilnice cu thalidomidă a condus la reapariţia simptomatologiei psihiatrice, cu aceentuare progresivă (amnezie, apraxie, diminuarea IQ, simptome demenţial - maniacale). Evaluarea extensivă clinică şi biologică (hemoleucogramă, electroliţi, explorări endocrinologice, vitamina B12, folaţi, teste urinare) precum şi computer tomografia au exclus orice cauza organică a manifestărilor apărute. Apariţia nevritei periferice şi flaping tremorului, recunoscute ca fiind efecte adverse ale terapiei continue cu Thalidomidă a condus la recomandarea administrării discontinue a medicamentului, după 48 ore pacientul prezentând remisiune completă a simptomatologiei neuro-pshiatrice. În acest context specialiştii au atras atenţia asupra probabilităţii apariţiei demenţei reversibile în timpul tratamentului continuu cu Thalidomidă în mielomul multiplu (Morgan AE, Smith WK, Levenson JL. Reversible dementia due to thalidomide therapy for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003 ; 348, 18 : 1821-1822).

Magda Buhuş

CONSIDERAŢII MORFO-FUNCŢIONALE ASUPRA ARTICULAŢIEI TEMPORO-MANDIBULARE

M.D. Scutariu[1], Anca Indrei[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
1 Disciplina de Anatomie
Facultatea de Medicină Dentară
2 Disciplina de Anatomie şi Embriologie

TEMPORO-MANDIBULAR JOINT. MORPHO-FUNCTIONAL CONSIDERATIONS (Abstract) : The temporo-mandibular joint is distinguished from most other synovial joints of the body by two features : 1. the two jointed components carry teeth whose position and occlusion introduce a very strong influence on the movements of the temporo-mandibular joint and 2. its articular surfaces are not covered by hyaline cartilage, but by a dense, fibrous tissue. This paper describes the parts of the temporo-mandibular joint : the articular surfaces (the condylar process of the mandible and the glenoid part of the temporal bone), the fibrocarilaginous disc which is interposed between the mandibular and the temporal surface, the fibrous capsule of the temporo-mandibular joint and the ligaments of this joint. All these parts present a very strong adaptation at the important functions of the temporo-mandibular joint. **Key words** : TEMPORO-MANDIBULAR JOINT, ARTICULAR SURFACES, ARTICULAR DISC, TEMPORO-MANDIBULAR LIGAMENTS

Articulaţia temporo-mandibulară se deosebeşte de celelalte articulaţii mobile din organism prin două particularităţi :

1. Componenta mandibulară a articulaţiei poartă dinţii a căror poziţie şi ocluzie exercită cea mai puternică influenţă asupra poziţiei şi mişcărilor în articulaţia temporo-mandibulară (1).

2. Suprafeţele articulare nu sunt acoperite cu cartilaj hialin ca în celelalte articulaţii (cu excepţia articulaţiei claviculare) ci de fibrocartilaj (ţesut dens şi avascular, dar foarte rezistent).

Din cauza acestor două particularităţi, articulaţia temporo - mandibulară, cu rol fundamental în masticaţie, vorbire, estetică facială etc., va suscita totdeauna un deosebit interes atât din partea disciplinelor fundamentale cât şi din partea disciplinelor clinice stomatologice.

Suprafeţele articulare sunt reprezentate de procesul condilian al mandibulei şi de cavitatea glenoidă a temporalului.

Procesul condilian este o proeminenţă alungită ca un cap în partea sa superioară ce se articulează cu cavitatea glenoidă a osului temporal. Condilul mandibulei este elipsoid, cu axul longitudinal de 20 mm şi axul antero-posterior de 7 - 8 mm (după alţi autori de 8 - 10 mm). El este orientat oblic dinafară înăuntru şi dinainte înapoi, astfel că marele axe, dacă s-ar prelungi imaginar s-ar întâlni înaintea găurii occipitale.

Fiecare condil prezintă doi versanţi - unul anterior şi altul posterior, separaţi printr-o suprafaţă tranversală "în dos de măgar". Versantul posterior se continuă în jos cu o suprafaţă triunghiulară, cu vîrful orientat inferior care se confundă cu extremitatea superioară a marginii posterioare a ramurii montante a mandibulei.

Din aceşti doi versanţi, numai versantul anterior şi creasta transversală participă la formarea articulaţiei temporo-mandibulare şi sunt acoperite de un strat de fibrocartilaj, mai dens în partea mijlocie ; versantul posterior nu este acoperit de fibrocartilaj, el nefăcând parte din articulaţie.

Procesul condilian prezintă în majoritatea cazurilor, dedesubtul extremităţii sale laterale, o mică rugozitate determinată de inserţia ligamentului lateral al articulaţiei temporo - mandibulare (2). Marginea sa laterală este palpabilă în faţa tragusului.

Condilul este unit de restul osului printr-o porţiune de os mai îngustă numită gât sau colul condilului mandibulei, care este săpat în partea sa internă şi anterioară de o fosetă numită foseta pterigoidiană în care se inseră pterigoidianul extern. Pe faţa medială a colului condilului mandibulei se găseşte o formaţiune numită pilierul medial al procesului condilian , formată de buza de inserţie medială a muşchiului pterigoidian extern, care se prelungeşte în jos şi înainte până în vecinătatea lingulei mandibulare.

De asemenea, faţa internă a colului condilului mandibulei vine în raport cu nervul auriculo-temporal deasupra şi artera maxilară internă posterior, după ce au trecut prin butoniera retro-condiliană a lui Juvara delimitată de ligamentul sfeno-mandibular şi de colul condilului mandibulei.

Suprafaţa temporală a articulaţiei temporo-mandibulare este reprezentată de tuberculul articular şi cavitatea glenoidă. Tuberculul articular se mai numeşte şi rădăcina transversă a zigomei sau condilul temporal. El este o proeminenţă aproape transversală, prezentând o suprafaţă convexă antero-posterior şi uşor concavă transversal. Tuberculul articular se continuă anterior cu planul subtemporal şi înapoi cu fosa mandibulară (3).

Cavitatea glenoidă sau fosa mandibulară este situată în spatele tuberculului articular, înăuntru faţă de rădăcina longitudinală a zigomei şi în afara spinei sfenoidului. Ea este împărţită de fisura petro - scuamoasă a lui Glasser în două segmente : un segment anterior, preglasserian, articular ce ţine de solzul temporalului şi care se continuă cu versantul posterior al condilului şi un segment posterior retroglasserian, extraarticular, care ţine de osul timpanic şi care se confundă cu peretele anterior al conductului auditiv extern.

Practic suprafaţa articulară a osului temporal este reprezentată de tuberculul articular şi de partea anterioară, preglasseriană a fosei mandibulare. Segmentul preglasserian al cavităţii glenoide nu are cartilaj, fiind acoperit de un strat de periost foarte aderent la os, iar condilul temporalului este tapetat de un fibrocartilaj.

Discul articular este o placă de ţesut fibros cu forma unei lentile biconcave, care are rolul de a face concordanţa între cele două suprafeţe articulare.

Faţa superioară a discului este concavo-convexă în sens sagital pentru a se adapta la tuberculul şi fosa mandibulară (tuberculul este convex, ea şi condilul mandibular - deci ambele porţiuni articulare sunt proeminente, convexe, fiind armonizate de către discul articular). Faţa superioară priveşte în sus şi puţin înainte şi este concavă în segmentul anterior, unde corespunde condilului temporal şi convexă în partea posterioară, unde corespunde segmentului preglasserian al fosei mandibulare. De asemenea, faţa superioară prezintă şi o uşoară convexitate transversală care corespunde concavităţii transversale a tuberculului articular.

Faţa inferioară a discului articular este concavă în ambele sensuri pentru a se adapta la condilul mandibulei (ea se mulează pe versantul anterior şi creasta condilului mandibular).

Circumferinţa discului articular aderă la capsula fibroasă, iar în partea anterioară de ea aderă tendonul pterigoidianului lateral. Extremităţile periferice ale meniscului se inflectează în jos şi aderă în întregime la capsulă, care uneşte strâns meniscul la procesul condilian (discul aderă de osul cel mai mobil - mandibula).

Marginea posterioară a discului este de două ori mai groasă în partea posterioară, în partea corespunzătoare porţiunii celei mai profunde a glenei temporale, unde discul are o grosime de 3 - 4 mm decât în partea anterioară, unde grosimea este de 1,5 mm, nedepăşind 2 mm.

Rees (4) a descris două regiuni mai groase (benzile anterioară şi posterioară) cu nişte zone mai subţiri între ele, subdiviziunile fiind dinainte înapoi : extensia anterioară, banda anterioară, zona intermediară, banda posterioară şi zona bilaminară (cu un strat superior care corepunde marginii posterioare a fosei şi un strat inferior ataşat condilului).

O analiză interesantă cu propuneri interesante în ceea ce priveşte forma şi rolul funcţional al discului a fost avansată de Osborn (5). El a susţinut ideea că dacă suprafeţele articulare sunt mai necongruente (deci cu mai mari nepotriviri) cu atât discul va fi mai fibros. Forţele de compresie (care cresc în mestecat, muşcat, sfărîmare) subţiază o arie de disc între condil şi versantul posterior al condilului temporal, împingând ţesut din disc pentru a forma o zonă îngroşată - inelul lui Osborn, care înconjură aria subţire. Uneori discul articular poate fi perforat.

Funcţia primară a discului articular fibro-elastic deformabil este de a permite activităţile mandibulei, în acelaşi timp reducând riscul traumelor, având astfel rol protector. Se crede că discul este stabilizat de proprietatea sa elastică intrinsecă ; o creştere a sarcinii îngroaşând inelul, prevenind astfel prolapsul. Activitatea muşchiului pterigoidian extern este privită ca factor secundar în stabilizarea discului. O altă caracteristică interesantă este aceea că în timp ce discul este propriul său stabilizator, un alt rol principal al său este de a destabiliza condilul mandibular şi de a permite mişcările libere complexe, favorizând astfel activitatea articulaţiei.

Discul împarte articulaţia în două compartimente :

- unul inferior - menisco-mandibular sau submeniscal ;
- unul superior - menisco-temporal sau suprameniscal.

Capsula articulară este subţire şi laxă şi prezintă o inserţie superioară pe baza craniului şi o inserţie inferioară, pe mandibulă.

Inserţia superioară se face anterior pe marginea anterioară a tuberculului temporal ; posterior în fundul cavităţii glenoide, pe buzele scizurii lui Glasser ; extern pe tuberculul temporal înainte şi rădăcina longitudinală a zigomei posterior ; intern pe spina sfenoidului (6). Inserţia inferioară a capsulei se face pe conturul articular, cu excepţia părţii posterioare, unde linia de inserţie coboară până la 5 mm dedesubtul învelişului fibro - cartilaginos.

Capsula prezintă nişte condensări longitudinale care se împart în fibre scurte şi fibre lungi. Fibrele lungi sunt superficiale şi merg de la temporal la mandibulă. Fibrele scurte se întind de la temporal la menisc şi de la mandibulă la menisc. La partea anterioară capsula dă inserţie unor fibre din pterigoidianul extern.

Fibrele scurte formează la partea posterioară capsulei un fascicul fibro - elastic scurt ce pleacă de la nivelul scizurii lui Glasser şi care se termină pe faţa posterioară a capsulei şi pe menisc, formând frâul meniscal posterior sau frâul menisco-temporal posterior, care are rolul să limiteze mişcarea înainte şi a meniscului şi să aducă meniscul înapoi, după ce mişcarea a încetat. După Farabeuf fibrele scurte formează încă trei alte frâie : un frâu posterior menisco-maxilar şi două frâie anterioare unul menisco-temporal şi altul menisco-mandibular. Aceste ultime trei frâie descrise de Farabeuf nu au importanţă funcţională.

Capsula articulară este întărită de două feluri de ligamente: ligamente adevărate şi ligamente accesorii (ligamente la distanţă).

Ligamentele adevărate sunt reprezentate de:

- ligamentul lateral extern (ligamentul temporo-mandibular lateral după literatura anglo-saxonă) este gros, cu o formă triunghiulară şi întăreşte faţa laterală a articulaţiei. El are inserţia superioară pe tuberculul zigomatic anterior, pe rădăcina longitudinală a zigomei şi pe marginea laterală a cavităţii glenoide, după care se îndreaptă oblic în jos şi înapoi (fibrele anterioare sunt mai lungi şi mai oblice) terminându-se pe faţa postero-externă a colului condilului mandibulei. Este cel mai puternic ligament al articulaţiei, limitând mişcarea posterioară a colului mandibular. Auutorii anglo-saxoni descriu şi o componentă orizontală, cu inserţia de origine pe tuberculul temporal şi care se termină în partea laterală a condilului mandibular şi pe faţa posterioară a discului articular (6).
- ligamentul lateral intern întăreşte partea medială a capsulei articulare, dar este subţire, având un rol funcţional redus. Se întinde de la marginea internă a scizurii lui Glasser în sus, până la partea postero-internă a colului condilului mandibulei în jos.

Ligamentele accesorii (la distanţă) au rol redus şi toate se găsesc pe faţa internă a articulaţiei. Aceste formaţiuni nu sunt ligamente propriu-zise ci simple bandelete fibroase care nu au nici un rol în funcţiile articulaţiei temporo-mandibulare. Sub numele de ligamente accesorii sunt descrise ligamentele sfeno-manidbular, stilo-mandibular şi pterigo-mandibular.

- ligamentul sfeno-mandibular este situat intern faţă de capsulă, fiind reprezentat de o bandă fibroasă subţire care coboară de la faţa externă a spinei sfenoidului şi de la partea cea mai internă a scizurii lui Glasser până la spina lui Spix şi faţa internă a mandibulei, închizând cu faţa internă a ramurii mandibulei un spaţiu numit butoniera retrocondiliană a lui Juvara prin care trece pachetul vasculo-nervos format din artera şi vena maxilară internă şi nervul auriculo-temporal. Ligamentul se lăţeşte în partea inferioară spre mandibulă. Juvara, citat de Rouviere şi Delmas (3), descrie două ligamente: unul sfeno-mandibular, anterior care vine de la spina sfenoidului, şi unul posterior, ligamentul timpano-maxilar care vine de la partea internă a scizurii lui Glasser. Unii autori consideră acest ligamentul sfeno-mandibular o parte mai îngroşată a aponevrozei interpterigoidiene.
- ligamentul stilo-mandibular se inseră pe de o parte pe partea laterală a apofizei stiloide, aproape de vârful ei şi pe de altă parte în segmentul inferior a marginii posterioare a ramurii montante a mandibulei, puţin deasupra gonionului. După Rouviere şi Delmas (3) acest ligament s-a format ca urmare a regresiunii fibroase a fasciculului mandibular al muşchiului stilo-glos, reprezentând arcada fibroasă care unea fasciculul stilian şi mandibular ale acestui muşchi.
- ligamentul pterigo-mandibular sau aponevroza buccinato-faringiană; se întinde de la vârful şi marginea inferioară a croşetului pterigoidian până la partea medială a marginii alveolare a mandibulei, în spatele ultimului molar. Acest ligament are o direcţie oblică în afară, în jos şi înainte şi se lărgeşte pe măsură ce coboară. Pe acest ligament se inseră anterior buccinatorul iar posterior constrictorul superior al faringelui, putând considera acest ligament ca o intersecţie tendinoasă între cei doi muşchi. Unii autori consideră că acest ligament ar avea rol în limitarea mişcărilor de coborâre ale mandibulei (7).

Din această scurtă descriere a articulaţiei temporo - mandibulare putem trage concluzia că elementele structurale ale acestei articulaţii sunt foarte bine adaptate la funcţiile articulaţiei temporo-mandibulare şi ale sistemului stomatognat.

BIBLIOGRAFIE

1. DuBrul EL. *Sicher's and Dubrul's Oral Anatomy*. 8th ed. St. Louis, Tokyo: Ishiyaka Euro-America Publish, 1988, 135-148.
2. Papilian V. *Anatomia omului*. vol. I. ed. 5. Bucureşti: Ed. Didactică şi Pedagogică, 1974, 67-102.
3. Rouviere H, Delmas A. *Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionelle*. Tome 1. *Tete et cou*. 15-eme ed. Paris: Masson et Cie, 2002, 147-152.
4. Rees LA. The structure and function of the mandibular joint. *Br Dent J* 1954; 96: 125-133.
5. Osborn JW. The disc of the human temporomandibular joint: design, function and failure. *J Oral Rehabil* 1985; 12: 279-293.
6. Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH. *Gray's Anatomy*. 37th ed., London: Churchill Livingstone, 1989, 485-489.
7. Fătu C, Frîncu DL. *Anatomia extremităţii cefalice*. Iaşi: Ed. Apolonia, 1998, 152-159.

NOUTĂŢI

RISCUL DE HEMORAGIE INTRACRANIANĂ CU TERAPIE COMBINATĂ FIBRINOLITICĂ ŞI CU INHIBITORII DE GLICOPROTEINĂ IIb/IIIa ÎN INFARCTUL MIOCARDIC ACUT

Hemoragia intracraniană este o limită importantă a terapiei de reperfuzie farmacologică în infarctul miocardic acut. Combinaţia inhibitori de glicoproteine IIb/IIIa, activatori de plasminogen şi heparină în doze mici a fost evaluată recent ca o alternativă a terapiei fibrinolitice standard. Au fost studiaţi, printr-o analiză uni şi multivariată, predictorii de hemoragie intracraniană şi efectele tratamentului fie cu reteplază singură, cu heparină în doză standard (5000 u bolus urmată de o perfuzie de 1000 u/oră), fie terapia conbinată cu abciximab 10,25 mg/kg în bolus şi 0,125 mg/kg/min în 12 ore şi reteplază în 1 doză 1 - 2 bolusuri de 5 u în 30 min) la 16588 pacienţi randomizaţi în trialul GUSTO V. Incidenţa hemoragiilor cerebrale a fost similară în cele două grupe în analiza multivariată, numai vârsta a fost asociată cu risc crescut de hemoragie intracraniană. (Savonitto S, Armstrong PW, Lincoff AM et al. Risk of intracranial haemorrhage with combined fibrinolitic and glycoprotein IIb/IIIa inhibitor therapy in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003; 24: 1807-1814).

F. Mitu

NOI MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL PSIHOZEI

O a doua categorie de substanţe utilizate în tratamentul psihozei sunt cele ce acţionează la nivelul receptorilor dopaminergici. Aripiprazole are un mecanism de acţiune mixt, acţionând ca agonist cât şi ca antagonist al receptorilor dopaminergici. In studiile preclinice s-a arătat că medicamentul scade nivelele transmisiei dopeminergice, îmbunătăţind astfel funcţia cognitivă. Aripiprazole are de asemenea efecte la nivelul receptorilor serotoninici. Amisulpiride este un antagonist al receptorilor dopaminergici D_2 şi D_3. Medicamentele din această generaţie sunt asociate cu un risc scăzut al tulburărilor de mişcare, care nu este deloc de neglijat la medicamentele antipsihotice de primă generaţie (*N Eng J Med* 2003; 18 (349): 1738-1749).

Gabriela Tătăringă

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004- vol. 108, nr. 1

PROTEZELE ÎN CHIRURGIA VAGINALĂ

Demetra Socolov[1], **R.V. Socolov**[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a II-a Obstetrică Ginecologie
2 Clinica a III-a Obstetrică Ginecologie

THE VAGINAL SURGERY USING SLINGS (Abstract): The use of slings in the cure of genital prolapsus and urinary stress incontinence is justified by the large number of relapses after the classical surgical procedures, especially due to the poor quality of the perineal connective tissue. The ideal sling for vaginal surgery should have certain characteristics, i.e., resistance to infection, bio-stability, bio-compatibility, solidity, interstitial texture, porosity, elasticity, non-aggressive margins. The discussed techniques used in the cure of the stress urinary incontinence are the Tension-free Vaginal Tape (TVT), the Sparc-sling System, the Intra-vaginal slingplasty tunneller (IVS), and Trans-obturatory Tape (TOT). For the cystocel, the under-bladder meshes, either free or fixed to the abdominal wall or to TVT is recommended. For the rectocel, a posterior IVS with a tension-free inter-recto-vaginal prothesis is suitable, while for the vaginal vault prolapsus, hysterocel or isolated elitrocel we discuss the posterior IVS. **Key words**: GENITAL PROLAPSUS, URINARY STRESS INCONTINENCE, TVT, SLING PROTHESIS

Interpunerea de proteze în corecţia chirurgicală a prolapsului se justifică prin numărul important de recidive observate după chirurgia vaginală clasică. Recidivele se datorează alterării calitative a colagenului perineal. Simpla punere în tensiune a fasciilor sau ligamentelor nu este suficientă pentru a obţine un efect durabil.

Utilizarea materialelor sintetice pentru cura fără tensiune (*tension-free*) a herniilor inghinale şi eventraţiilor a intrat de mult în practica curentă. Acelaşi concept se răspândeşte în tratamentul prolapsului genital şi al incontinenţei urinare de efort pe cale joasă.

Folosirea abordului vaginal implică unele probleme noi, neîntâlnite în cazul protezării defectelor de perete abdominal. Având un înalt potenţial septic, utilizarea aceloraşi materiale ca pentru peretele abdominal a dus la numeroase eşecuri. Odată ce industria de profil a dezvoltat însă materiale noi, mai bine suportate în condiţiile specifice perineo-vaginale, speranţele au reapărut şi succesul înregistrat de TVT (*Tension free Vaginal Tape* - bandeletă netensionată vaginală) în tratamentul incontinenţei urinare a trezit un justificat interes, care explică şi prezentul articol.

CARACTERISTICILE PROTEZELOR VAGINALE

Utilizarea protezelor în patologia staticii pelvine implică unele dificultăţi, legate de specificitatea căii vaginale:

1- vaginul este un mediu septic
2- proteza este aşezată superficial
3- peretele vaginal este suplu
4- proteza ajunge în contact cu anumite viscere (rect, vezică)

H. Clavé în 2002 (1), făcând o trecere în revistă a materialelor utilizate sau utilizabile pe cale vaginală în cura prolapsului, a stabilit cerinţele pentru proteza ideală:

- *Rezistenţa la infecţie.*
- *Biostabilitatea.* Capacitatea de a rezista la degradarea in vivo este foarte bună pentru materiale precum *politetrafluoroetilena* (PTFE), care nu prezintă nici o degradare după 20 ani; este destul de bună pentru alte materiale (*polietilen terephtalate* PET, *polipropilen* PP), care prezintă o degradare redusă, ce nu pune în joc eficienţa produsului pe termen lung.
- *Biocompatibilitatea.* Contrar protezelor vasculare, aceste materiale trebuie să prezinte o tensiune superficială critică crescută pentru circulaţia macrofagelor şi polimorfonuclearelor, permiţând deci o recolonizare celulară adecvată. Condiţia este valabilă în special pentru PP şi mai puţin pentru PTFE.
- *Supleţea.* Protezele trebuie să se poată mula pe suprafeţele curbe, păstrând contactul cu structurile învecinate. Această caracteristică devine mai importantă acum, când multe asemenea materiale sunt introduse şi/ sau manipulate per laparoscopic. În funcţie de tipul de plasă şi de numărul de filamente, se caută o supleţe adecvată la scopul şi indicaţia protezei.
- *Soliditatea.* Rezistenţa la rupere a tuturor materialelor folosite în prezent depăşeşte de cel puţin 10 ori pe cea a ţesuturilor pe care le întăresc.
- *Structura interstiţială.* Distanţele între firele unui multifilament sau în interiorul nodurilor unui material tricotat, dacă sunt mai mici de 10 microni, permit intrarea şi instalarea bacteriilor, dar împiedică penetrarea macrofagelor şi polimorfonuclearelor, favorizând astfel infecţia.
- *Porozitatea.* Se referă la talia porilor dintre fasciculele de multifilamente sau ochiurile reţelei. Integrarea protezei în ţesutul conjunctiv este facilitată dacă aceşti pori depăşesc ca dimensiuni 200 microni, permiţând colonizarea tisulară. Dintre materiale, PP are o porozitate mai mare (cca 1500 microni) decât alte materiale.
- *Rezistenţa la pliere.* Materialelor mai vechi, cu inserţie metalică, li se reproşa că, de-a lungul liniilor de tracţiune, formau pliuri care produceau eroziuni, ulceraţii sau fistule.
- *Elasticitatea adecvată.* Poate fi un ajutor în timpul aplicării şi fixării protezei, când materialul trebuie să-şi recapete forma iniţială după etalare.
- *Inocuitatea marginilor.* Secţionarea cu foarfecele a unui material ţesut determină destrămarea marginilor, iar pentru materiale de monofilamente, pot rămâne capete abrazive care lezează ţesutul din jur. De aici, recomandarea ajustării protezelor prea mari, utilizând termocauterul.
- *Alte caracteristici*: grosime, gramaj, compoziţie în metale grele etc, constituie obiectul unor standarde destul de stricte.

TIPURILE DE PROTEZE VAGINALE

Mai întâi trebuie distinse materiale de origine *sintetică*, derivaţi de petrol, de cele de origine *biologică*, care sunt derivate din ţesut uman sau animal.

a. Materialele sintetice utilizate astăzi în chirurgia vaginală pot fi la rândul lor:

- rezorbabile - din acid poliglicolic sau polilactic, care se resorb în 4-6 săptămâni prin fenomen de hidroliză
- nerezorbabile - de tip polipropilen (PP), politetrafluoroetilen (PTFE) sau polietilentereftalat (PET)

După *structura lineară a materialului*, se descriu cele de tip monofilament, în care firele sunt separate, şi multifilament, cu fire regrupate în mănunchiuri (răsucite, ţesute sau împletite). Multifilamentele sunt mai suple şi mai solide.

Ţesăturile sintetice pot fi clasificate în funcţie de dimensiunile porilor în:

- ţesături macroporoase, cu pori > 200 microni
- ţesături microporoase (cu interstiţii

sub 10 microni)

- țesături foarte puțin poroase - tip PTFE (Teflon®), PP (Conlex C8®) sau PETP (Surgipatch®), utilizate în chirurgia parietală, vasculară sau în promontofixații.
- țesuturile neporoase (Silastic®)- nu sunt indicate în aceste patologii.

b. Materialele biologice. Sunt țesuturi sau derivate de țesut uman sau animal. Utilizarea lor este limitată din cauza riscurilor de contaminare și rejet. Între acestea, putem distinge:

- țesuturi umane- distribuite prin bănci publice de organe, provenind din: dura mater, fascia lata
- colagene animale: de origine porcină, mai rar bovină (Pelvicol®, Stralasis®)

TEHNICILE

Utilizarea protezelor trebuie să răspundă unei duble condiții: să nu se deplaseze și să respecte suplețea parietală și mobilitatea organelor adiacente (vezică, vagin, rect).

1. Tipurile de proteze folosite în practica curentă

Pentru corectarea incontinenței urinare de efort (IUE) s-au imaginat mai multe tehnici:

- TVT (*tension-free vaginal tape*)- tehnica clasică (2)
- SPARC- sling system (3)
- IVS (*intravaginal slingplasty tunneller*) (4)
- TOT (*trans-obturatory tape*) (5,6).

Pentru corectarea cistocelului voluminos se pot folosi: protezele subvezicale libere (produse de Gynemesh®)(7), sau fixate la arcul tendinos, la peretele abdominal (când arcada tendinoasă este slab reprezentată) sau la bandeleta TVT (când prolapsul anterior se asociază cu IUE).

Pentru corectarea prolapsului de boltă vaginală, a unui histerocel sau elitrocel izolat se utilizează o bandeletă IVS posterioară (8), la care, în cazul unui rectocel voluminos, se poate atașa o proteză liberă.

Există și procedee complexe care asociază mai multe proteze- de exemplu tripla operație perineală cu proteze (*TOPP*) propusă de von Theobald (9). În aceasta se asociază o fixare la fascia vaginală sau istmul uterin înainte printr-un IVS anterior, cu o interpoziție protetică vezico-vaginală și cu o suspensie a domului vaginal (sau a uterului în caz de tratament conservator) printr-o frondă posterioară tip IVS, la care se poate atașa o altă proteză liberă pentru corectarea rectocelului.

2. Tehnicile de aplicare a protezelor

a. TVT. În 1996, Ulmsten a descris pentru prima dată un nou concept în chirurgia incontinenței urinare, denumit *Tension free Vaginal Tape (TVT)* (2). Ea este prezentată sub formă de kit, conținând două trocare metalice și bandeleta de Prolene®. Tehnica constă în aplicarea protezei sub uretra medie, fără tensiune. Indicațiile TVT includ toate stadiile IUE, tip I, II sau III. Mecanismele acestei corecții ar fi:

- corectarea unghiului cisto-uretral
- susținerea uretrei medii
- în unele cazuri, compresia uretrei (de tip sfincter urinar artificial) (10)

De asemenea, TVT ar mai putea fi utilizat în alte situații clinice: deficitul sfincterian intrinsec (rata de vindecare de 74%), incontinența mixtă (vindecare 85%), micțiunea imperioasă (vindecare 56%) (11), IUE recurentă (vindecare 82%)

Plecând de la TVT clasic, s-au creat și alte variante tehnice.

b. SPARC sling system. Kitul constă din 2 ace curbe fine și o bandeletă de polipropilen. Particularitatea tehnică constă în faptul că introducerea acului se face dinspre abdomen spre vagin, indexul conducând vârful bont al acului. Avantajul tehnicii constă în diminuarea riscului de plagă vezicală și de vase iliace.

c. IVS - intravaginal slingplasty tunneler. În acest caz, kitul constă dintr-o bandeletă multifilament de polipropilen, ce poate fi trecut cu ajutorul unei tije ghid încurbate la 90 grade, un ac cu vârf moale conic, și un mâner triunghiular. Particularitatea constă în faptul că tija ghid introdusă prin țesuturi va forma un tunel prin care va trece bandeleta. Aplicarea se poate face de jos în sus sau de sus în jos, iar bandeleta este mai subțire decât cea din TVT. IVS poate fi folosită și în corecția colpocelului posterior, singură sau asociată cu alte procedee (3).

d. TOT - transobturatory tape, folosind bandeleta Uratape®. Tehnica TVT predispune la un risc de 5-10% de perforații vezicale și vasculare, sau accidente digestive. Prin urmare, Delorme (12) a imaginat pasajul bandeletei prin găurile obturatorii, la distanță de vezică și pachetele vasculare mari. Singurul element ce poate fi lezat astfel este uretra, complicație ce se poate evita printr-o disecție mai largă între vezică și vagin. Se descriu rezultate identice cu TVT în ceea ce privește tratamentul IUE, cu un procentaj mai redus de disurii datorită unei suspensii suburetrale oblice, apropiate de hamacul endopelvin suburetral (13)

COMPLICAȚIILE ASOCIATE

Ele trebuie apreciate pe mai mulți ani, dar rămân excepționale după 4 ani. Frecvența lor este de circa 1-5% (14,15,16).

Acestea pot fi:

1- imediate (intraoperatorii): perforația vezicală sau rectală (pentru protezele posterioare), hemoragia spațiului Retzius, plagă vasculară (pachetul obturator, vasele epigastrice, pachetul rușinos posterior), plăgi uretrale, digestive

2- tardive

- infecția - este legată sigur de dimensiunea porilor, de unde importanța pragului de 10 microni, permițând acțiunea macrofagelor și polimorfonuclearelor neutrofile.
- inflamația cronică - în jurul unui corp străin care duce la *eroziune* sau, mai rar, la un *abces cu fistulă*. Eroziunea este agravată dacă țesuturile subjacente au o proastă troficitate. Frecvența medie este de 5% și poate fi redusă prin utilizarea antibioticelor locale și a unei hormonoterapii prelungite, cât și a unor artificii de tehnică (aplicarea protezei fără pliuri, riduri, angulări brutale, tensiune și margini traumatice). Cel mai frecvent eroziunile sunt limitate și cedează la tratament local. Rareori ele persistă sub forma unui mic defect de mucoasă vaginală, ceea ce impune rezecția zonei de țesătură expusă pentru ca cicatrizarea să se facă rapid.
- dispareuniile
- instabilitățile vezicale
- retracția - este variabilă, dar suficient de importantă pentru ca țesătura să fie fixată de o manieră mai largă.

CONCLUZIE

Deși introduse recent, tehnicile de protezare în cura prolapsului și a incontinenței s-au răspândit extrem de rapid.

Astfel, pentru TVT introdus în practica curentă de Ulmstein în 1994-1995, producătorii au declarat vânzări de peste 150.000 TVT în ultimii 5 ani (17). Nu cunoaștem însă deocamdată rezultatele la distanță (peste 10 ani), deși experiența scandinavă declară o vindecare la 5 ani de 90%, cu un număr redus de complicații intra sau postoperatorii. Căci, după cum afirma Stanton despre TVT (10): *"dacă se dovedește a fi sigură, TVT va fi cel mai excitant și inovator procedeu de corectare a incontinenței urinare de efort din ultimii 40 an, și unul care în prezent rivalizează clar cu tehnicile de colposuspensie."*

BIBLIOGRAFIE

1. Clave H. Materiaux artificiels utilisables par voie vaginale dans la chirurgie des prolapsus. *Endomag* 2002; 38: 17-25.

2. Ulmsten U, Henriksson L, Johnson P, Varhos G. An ambulatory surgical procedure under local anesthesia for treatment of female urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 1996 ; 7 : 81-86.
3. Benzakine Y, Madelenat P, Sebban E. Incontinence urinaire d'effort : TVT, SPARC, IVS : faut-il choisir ? *Endomag* 2001 ; 36 : 7-10.
4. Petros PE, Ulmsten U. The development of the intravaginal sling-plasty procedure. *Scand J Urol Nephrol* 1993 ; 27 (s153) : 61-84.
5. Delmas V, Ortuno C, Haab F et al. La bandelette trans-obturatrice Uratape® dans le traitement de l'incontinence urinaire d'effort de la femme : mecanisme d'action. *XXV Congres de la Societe Internationale Francophone d'Urodynamique (SIFUD)*, Paris 2002 : CL-30b.
6. Mellier G, Bretones S, Benayed B, Dargent D. La bandelette sous uretrale par voie obturatrice TOT. *Journees du Cercle Joseph Recamier*, Lyon 2002.
7. de Tayrac R. Traitement chirurgical des prolapsus par voie vaginale ; resultats de la prothese sous-vesicale libre. *La 2eme Journee d'Urogynecologie Hopital Beclere*, Clamart 2003.
8. Farnsworth BN. Posterior intravaginal sling-plasty (infracoccygeal sacropexy) for severe post-hysterectomy vaginal vault prolapse- a preliminary report on efficacy and safety. *Int Urogynecol J* 2002 ; 13 : 4-8.
9. von Theobald P, Lucas J. La triple operation perineale avec protheses. *Les 6emes Journees parisiennes d'endoscopie gynecologique*, Paris 2003.
10. Stanton SL. Some reflections on Tension-free Vaginal Tape- a new surgical procedure for treatment of female urinary incontinence. *Int J Urogynecol* 2001 ; 12 : s1-s3.
11. Nilsson CG, Kuuva N, Falconer C et al. Long term results of the Tension-free Vaginal Tape (TVT) procedure for surgical treatment of female stress urinary incontinence. *Int J Urogynecol* 2001 ; 12 : s9-s12.
12. Delorme E. La bandelette trans-obturatrice : un procede mini-invasif pour traiter l'incontinence urinaire d'effort de la femme. *Progres en urologie* 2001 ; 11 : 1306-1313.
13. DeLancey JO. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence : the hammock hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1994 ; 170 : 1713-1720.
14. Meschia M, Pifarotti P, Bernasconi F et al. Tension free vaginal tape : analysis of outcomes and complications in 404 stress urinary incontinent women. *Int Urogynecol J* 2001 ; 12 : s24-s28.
15. Rezapour M, Ulmsten U. Tension free vaginal tape (TVT) in women with mixed urinary incontinence- a long term follow-up. *Int Urogynecol J* 2001 ; 12 : s15-s19.
16. Hermieu JF. Complications de la technique TVT. *Correspondances en pelviperineologie* 2001 ; 1 : 3-6.
17. Ulmsten U. An introduction to Tension-free Vaginal Tape (TVT)- a new surgical procedure for treatment of female urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2001 ; 12 : s3-s5.

NOUTĂŢI

MEMANTINE - SUBSTANŢĂ UTILĂ ÎN TRATAMENTUL BOLII ALZHEIMER

Boala Alzheimer afectează cel puţin 15 milioane persoane din întreaga lume şi implică alterări ale funcţiei cognitive şi a capacităţilor funcţionale. Substanţele active utilizate în terapeutică sunt active în formele uşoare şi medii ale bolii. Se ştie că glutamatul este principalul neurotransmiţător cu rol excitator din creier. Suprastimularea glutamatergică (excitotoxicitate) poate apărea în afectarea neuronală, conducând la supraîncărcarea calcică cu rol în tulburările neurovegetative. Glutamatul stimulează un număr de receptori postsinaptici, incluzând receptorul pentru N-metil-D-aspartat (NMDA) care este implicat în special în procesele de memorizare şI în patogenia bolii Alzheimer. Memantine este un antagonist necompetitiv al receptorului NMDA care s-a dovedit a avea valoare terapeutică în formele avansate de demenţă (*N Eng J Med* 2003 ; 24 (398) : 1333-1341).

Gabriela Tătăringă

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 1

ÎMBĂTRÂNIREA POPULAŢIEI: PROBLEME ACTUALE

Georgeta Zanoschi, Maria Liliana Iliescu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Sănătate Publică şi Management

POPULATION AGING. ACTUAL ISSUES (Abstract) : The aging process of the population, obviously in developed countries, involves many socio-economic and political changes. This demographic trend is due to the decreasing of birth rate and fertility rate on one hand, and, on the other hand, to the decreating of crude mortality rate and infant mortality rate. These mean that the rising proportion of the old people is greater cause of concern, because most of these people require considerable support, frequently in institutions, and of ten at public expense. Taking demographic data and trends as the starting point, the society has to focus on social protection and health policies in order to improve the quality of life for the elderly. **Key words** : AGING PROCESS, DEMOGRAPHIC TREND, SOCIAL PROTECTION, HEALTH POLICIES

Populaţia vârstnică înregistrează în mod continuu o creştere absolută în totalul resurselor umane. Procesul de îmbătrânire a populaţiei, prezent în toate ţările dezvoltate se datorează, pe de o parte scăderii natalităţii şi a fertilităţii, iar pe de altă parte, scăderii mortalităţii generale dar, mai ales, a celei infantile cu consecinţe asupra deplasărilor de structură pe grupe de vârstă a populaţiei, în favoarea contingentelor vârstnice (1,2,3). La nivel mondial, numărul persoanelor în vârstă de 60 de ani şi peste a crescut de la 200 de milioane, în 1953, la peste 600 de milioane în ultimii ani, iar estimările făcute pentru perioada următoare arată că, în 2050, se va ajunge la 1,5 miliarde, adică la o creştere de 70% din populaţie pentru această grupă de vârstă. Deşi proporţia vârstnicilor atinge cele mai ridicate cote în ţări ale OCDE (Organizaţia pentru Cooperare şi Dezvoltare Economică), şi în fostele ţări socialiste de tranziţie, majoritatea creşterii populaţiei vârstnice se va regăsi în ţările în curs de dezvoltare, mai ales în cele din Asia (potrivit prognozei Băncii Mondiale) (4,5,6). Majoritatea vârstnicilor trăiesc în ţările sărace, care sunt şi cele mai populate, stare care se va accentua către 2030, când, mai mult de 3 din vârstnicii lumii, se vor afla în ţările care sunt în prezent neindustrializate, mai mult de jumătate regăsindu-se în Asia şi mai bine de un sfert doar în China (7). Îmbătrânirea populaţiei arată că, de fapt, o populaţie activă mai puţin numeroasă va trebui să suporte tot mai mulţi bătrâni. Îmbătrânirea este deja accentuată pentru ţările OCDE şi se aşteaptă ca rapoartele de dependenţă ale populaţiei să crească foarte mult, în mare parte în America Latină, Europa de Est, Asia Centrală şi China pentru următoarele decenii. În jurul anului 2050, doar Africa va fi încă „tânără". Ţările în curs de dezvoltare vor avea profiluri demografice de vârstă înaintată, la nişte venituri pe cap de locuitor mult mai reduse, iar numărul vârstnicilor va fi enorm. Cel mai „bătrân" continent este Europa, pentru care vârsta mediană a populaţiei a fost şi se va menţine de 1,4 ori mai mare decât cea pentru întreaga populaţie a planetei. Cel mai „tânăr” continent, cu vârsta mediană la jumătate din vârsta Europei, este Africa. De asemenea, estimările efectuate la nivel mondial de OMS, arată că aproximativ fiecare a patra persoană are vârsta de peste 75 de ani, 2/3 fiind reprezentate de femei (tab. I)(8).

Pe măsura înaintării în vârsta, datorită speranţei de viaţă mai mare în rândul femeilor, alături de fenomenul de supramortalitate masculină, asistăm la feminizarea îmbătrânirii, fenomen în care ponderea populaţiei feminine creşte pe măsura înaintării în vârstă, ajungându-se ca, în ţările industrializate, raportul să fie de 70 de bărbaţi la 100 de femei, iar pentru persoanele longevive, de 44 de bărbaţi la 100 de femei. Pentru ţările în curs de dezvoltare, raportul dintre numărul femeilor şi cel al bărbaţilor este mai mic, fiind reprezentat, pentru grupa de vârstă 60 de ani şi peste, de 92 bărbaţi la 100 de femei; iar pentru grupa de vârstă de 80 de ani şi peste de 70 de bărbaţi la 100 de femei. De asemenea, va creşte ponderea populaţiei de peste 60 de ani, în majoritatea zonelor lumii, valori crescute regăsindu-se în Europa. Pentru majoritatea ţărilor industrializate, se descriu valori crescute ale duratei medii a vieţii (speranţa de viaţă la naştere) cu diferenţe pentru cele două sexe (tab. II).

TABELUL I

Ponderea persoanelor cu vârsta de 65 de ani şi peste în unele ţări ale lumii (2001) (după: OMS 2002)

Ţara	Ponderea vârstnicilor (%)
Japonia	17,24
Italia	17,69
Franţa	16,24
Bulgaria	16,02
Germania	15,88
Marea Britanie	15,77
Belorus	15,46
Ungaria	14,58
Cehoslovacia	13,77
România	13,04
SUA	12,43

TABELUL II

Speranţa de viaţă la naştere în ţări industrializate (2001) (după: Rapport sur la santé dans le monde, 2002, OMS)

Ţara	Speranţa de viaţă la naştere (ani)	
	Bărbaţi	Femei
Australia	75,9	81,8
Japonia	77,9	84,7
Canada	76,6	81,9
Italia	76,2	82,2
Franţa	75,6	82,9
Spania	75,3	82,6
Elveţia	77,3	82,8
Anglia	75,1	79,9
SUA	74,3	79,5
Austria	75,9	81,8
Belgia	74,8	81,2

Pentru anul 2025 se prognozează o dublare a ponderii populaţiei vârstnice, atât pentru ţările dezvoltate cât şi pentru cele în curs de dezvoltare. Fenomenul de îmbătrânire demografică se evaluează cantitativ şi prin proporţia persoanelor de 60 de ani şi peste din totalul populaţiei. (tab. III)(6,9).

TABELUL III

Ponderea persoanelor cu vârsta de 60 de ani şi peste în unele ţări din Europa, în 2000 (după: Rapport sur la santé dans le monde, 2001, OMS)

Ţara	Ponderea vârstnicilor (%)
Japonia	23,2
Ungaria	19,7
Luxemburg	19,4
România	18,8

Pentru România, comparativ cu anul 1992, populaţia în vârstă de 0-14 ani (populaţia tânără) a scăzut de la 22,7% la 17,6% la recensământul din 18 martie 2002. Ponderea populaţiei adulte a crescut de la 60,9% în 1992 la 63,0% în 2002. Populaţia vârstnică (60 de ani şi peste) reprezintă 19,4% din totalul populaţiei, comparativ cu 16,4% în 1992. Îmbătrânirea demografică rezultată prin reducerea numărului persoanelor tinere, sub 15 ani, concomitent cu creşterea populaţiei de peste 60 de ani, este mai accentuată la populaţia de sex feminin (21,7%). Ponderea femeilor vârstnice (21,7%) este mai ridicată decât cea a populaţiei masculine de aceeaşi vârstă (16,9%). Fenomenul de îmbătrânire demografică este mai accentuat în mediul rural decât în cel urban. (Sursa: Recensământul populaţiei 2002 - Institutul Naţional de Statistică)(10). Modificarea raportului între populaţia activă şi cea pasivă determină o proporţie a dependenţilor pe seama persoanelor adulte productive, fenomene cu consecinţe de ordin medical şi socio-economic pentru familie, comunitate şi societate (11). Raportul de dependenţă a crescut în România de la 13 vârstnici ce reveneau la 100 de persoane de vârstă adultă în 1930, la 26% în 1990. Recensământul din 2002 arată că, la 1000 de persoane adulte, reveneau 586 de persoane tinere şi vârstnice, faţă de 642 în 1992. Tendinţa de evoluţie a raportului de dependenţă arată că va ajunge în 2025 la 32%. Efectele pe care procesul de îmbătrânire le are asupra desfăşurării vieţii economice şi sociale, cât şi asupra perspectivelor evoluţiei demografice sunt evidenţiate şi de raportul de dependenţă (proporţia între populaţia adultă (de 15-59 ani) şi populaţia sub şi peste aceste limite de vârstă). În anul 2002 la 1000 persoane adulte reveneau 586 persoane tinere şi vârstnice, din care copiii sub 15 ani reprezentau mai puţin de jumătate (47,7%). Tendinţa de reducere în ultimul deceniu a acestui raport se datorează scăderii proporţiei copiilor care reveneau la 1000 persoane adulte (de la 373 în 1992 la 279 copii în 2002). În schimb, proporţia persoanelor în vârstă de 60 ani şi peste care reveneau la 1000 persoane adulte a crescut de la 269 la 307 persoane, ca urmare a procesului de îmbătrânire demografică. Această situaţie se manifestă mai intens în cadrul populaţiei rurale decât în cea urbană. Astfel, în 2002, în populaţia rurală, la 1000 persoane adulte reveneau 434 persoane vârstnice şi numai 347 persoane tinere, în timp ce în mediul urban raportul de dependenţă al populaţiei tinere este aproximativ egal cu cel al populaţiei vârstnice. Aparent, evoluţia raportului de dependenţă este favorabilă, prin scăderea de la 642 persoane dependente în 1992 la 586 în 2002. Acest lucru, însă, se datorează scăderii în mai mare măsură a raportului de dependenţă a populaţiei tinere, ceea ce va avea în perspectivă consecinţe negative, dat fiind faptul că populaţia de 0-14 ani va face parte în viitor din populaţia adultă, de vârstă activă (6,9,10). Tendinţa de creştere a numărului persoanelor vârstnice care revin la 1000 de persoane adulte generează o sarcină socială sporită pentru cei adulţi, care trebuie să asigure întreţinerea familiilor lor şi educarea tinerelor generaţii. În 2002, la nivelul ţării, numărul vârstnicilor (de 60 de ani şi peste) este mai mare decât cel al copiilor (de 0-14 ani), ceea ce indică o situaţie demografică dezechilibrată, în condiţiile în care, în viitor, copiii vor fi cei care vor asigura reproducerea populaţiei şi vor constitui viitoarele resurse de muncă. Acest dezechilibru se exprimă prin indicele de îmbătrânire, reprezentând numărul de vârstnici la 1000 de copii, care în 2002 a fost de 1098 persoane, faţă de 722 în 1992. Aceeaşi situaţie se constată şi în cea mai mare parte a judeţelor, dezechilibrul fiind mai accentuat în Teleorman (cu 1768 vârstnici la 1000 de copii), Municipiul Bucureşti (cu 1457), Giurgiu (cu 1443), Buzău (cu 1363) şi Dolj (cu 1328). Doar în 15 judeţe situaţia este inversă, numărul copiilor depăşindu-l pe cel al vârstnicilor - în Maramureş, Iaşi, Bistriţa - Năsăud, Satu Mare, Suceava, Constanţa, Bacău, Gorj, Vaslui, Galaţi, Sibiu, Covasna, Tulcea, Harghita, Braşov (indicele de îmbătrânire având valori cuprinse între 828 şi 992 vârstnici la 1000 de copii)(10). În anul 2002, se constată că procesul de îmbătrânire a populaţiei s-a accentuat şi că ne confruntăm cu un dezechilibru demografic, neînregistrat în 1992, când atât pe total, cât şi în majoritatea judeţelor (mai puţin în Teleorman şi Giurgiu) numărul vârstnicilor era inferior numărului copiilor (8,12). Persoanele în vârstă reprezintă un grup populaţional vulnerabil, cu risc crescut de îmbolnăvire, în rândul căruia modificările produse de vârstă duc la creşteri importante de morbiditate, invaliditate. Polimorbiditatea populaţiei vârstnice, dominată de boli cronice şi degenerative, generează probleme noi şi dificile privind asistenţa medicală şi cea socială, determinând, astfel, un consum crescut de îngrijiri medicale şi sociale de specialitate, studiile efectuate arătând că fiecare vârstnic are, în medie, 2-3 afecţiuni cronice (4). Problemele pe care le ridică populaţia vârstnică nu sunt numai medicale ci şi de ordin social, psihologic, juridic, etic. De aceea, este necesară o abordare multidisciplinară a populaţiei vârstnice. Consideraţi frecvent un grup marginalizat social, ajutorul acordat acestora ar trebui să reprezinte o necesitate şi nu un lux, dându-le posibilitatea de a avea acces la o asistenţă medicală şi socială de eşalon superior. Una dintre cele mai importante probleme de ordin social o reprezintă cea a modalităţilor de asigurare a calităţii vieţii vârstnicului. Creşterea ponderii populaţiei vârstnice în totalul populaţiei pentru viitorii ani impune organizarea unei game variate de servicii medicale adresate vârstnicilor, fiind foarte costisitoare, iar resursele lor financiare reduse, se preferă păstrarea cât mai mult timp a acestora în propriile familii. În prezent, ţări dezvoltate ale lumii cu bugete alocate sănătăţii mult mai mari, cultivă o alternativă a serviciilor spitaliceşti - îngrijiri comunitare - definite ca fiind forme de servicii acordate la domiciliu persoanelor dependente (vârstnici, convalescenţi, bolnavi cronici, persoane cu handicap)(13). Factorii care stimulează această orientare: evoluţia demografică a morbidităţii şi urbanizării, mutaţiile în relaţiile psiho-familiale, preferinţele pentru îngrijirile la domiciliu, explozia costurilor îngrijirilor în spitale şi în instituţii de ocrotire (cămin, spitale, cămine de bătrâni). Îngrijirile comunitare înseamnă altceva decât asistenţă primară cum am fi tentaţi să credem, fiind o alternativă la spitalizare şi care prezintă avantaje:

- este preferată de categorii importante de pacienţi: bătrâni dependenţi; convalescenţi după boli importante - persoane cu risc social, fără suport material, fără familie, trăind în condiţii de izolare; cei cu boli terminale; cei cu handicap fizic şi mental; alcoolici, bolnavi cu HIV/SIDA
- studii efectuate la nivelul populaţiei vârstnice, atestă faptul că 75% dintre aceştia ar dori să fie îngrijiţi în mediul lor firesc de viaţă, în familie;
- este mai puţin costisitoare - economisind resurse ce pot fi utilizate în alte sectoare ale asistenţei;
- optimizează funcţionalitatea spitalelor, diminuând respitalizările multor bolnavi care se reinternează.

Îngrijirile comunitare cuprind trei categorii de ajutor pentru destinatarii lor: menajer; infirmier; medical. În acest sens apare un nou personaj - îngrijitorul la domiciliu definit de Consiliul Internaţional ale Serviciilor de „îngrijiri la domiciliu" - fondat în Olanda în 1959. „Să îngrijească familia, sau persoanele singure la domiciliu acestora, în caz de boală, incapacitate, absenţa tatălui sau a mamei, graviditate, vârstă sau alte cauze"(13,14). Aceste persoane sunt ajutate să evite internările şi instituţionalizările prin favorizarea serviciilor medico-sociale la domiciliu, acordate de către un personal format în acest scop. La noi, serviciile publice sunt orientate predominant spre tehnici curative, acordate în servicii intens medicalizate, structurile de îngrijire fiind ignorate şi puţin dezvoltate. Ca urmare accentul este pus în continuare pe spital, din păcate. Două cauze sunt importante: preferinţa şi consecutiv presiunea medicilor pentru asistenţa pe paturi. Pe de altă parte, sistemul de asigurări insuficient, bazat pe gratuităţi, determină ca bolnavii săraci să prefere spitalul, evitând asistenţa şi îngrijirile ambulatorii prea costisitoare. Calculele economice arată că îngrijirile la domiciliu se efectuează cu costuri de câteva ori mai mici decât în spital. Un alt avantaj al dezvoltării asistenţei comunitare îl reprezintă mobilizarea resurselor multiple. În ţările dezvoltate aceste servicii se realizează în multiparteneriat şi prin cofinanţare, la care se adaugă resursa care nu trebuie ignorată, cea a voluntariatului. Aceşti parteneri care ar trebui să colaboreze în structura noastră organizatorică, ar trebui să fie: Ministerul Sănătăţii, Ministerul Muncii şi Protecţiei Sociale, Secretariatul Social pentru Persoane cu Handicap, autorităţile locale, organizaţiile nonguvernamentale, asociaţiile de voluntari. Să nădăjduim că şi decidenţii noştri vor acorda mai mult serviciilor comunitare, lăsate până acum în seama organizaţiilor nonguvernamentale şi a organismelor internaţionale. Asigurarea unui mod de viaţă corespunzător, o viaţă socială şi de familie proprie, favorabile persoanelor vârstnice, contribuie la bunăstarea lor. Politici care să reducă inegalităţile sociale şi sărăcia sunt indispensabile în efortul fiecărei persoane care doreşte să rămână activă pe măsură ce îmbătrâneşte. Prin toate programele de dezvoltare pe termen lung, OMS se angajează în promovarea acestei componente, „A îmbătrâni rămânând activi", solicitând toate dimensiunile vieţii: mentală, fizică, socială, spirituală.

BIBLIOGRAFIE

1. Bălăceanu Stolnici C. Calitatea vieţii vârstnicilor. *Analele Institutului Naţional de Cercetări Economice CIDE* 1991; II: 3.
2. Duda RC. *Sănătate publică şi management*. Iaşi: Lito U.M.F., 1996.
3. *** *Program Naţional pentru îmbunătăţirea stării de sănătate şi a calităţii vieţii vârstnicilor*. Bucureşti: Ed. Fundaţia „Ana Aslan", 1992.
4. Mincă DG. *Pertinenţa unor servicii medico-sociale destinate populaţiei vârstnice din mediul urban*. Teză doctorat, Bucureşti, 1997.
5. Puwak H. *Încetinirea ireversibilităţii. Eseu cercetare despre vârsta a treia*. Bucureşti: Ed. Expert, 1995.
6. *** *Anuarul Statistic al României 2002*, Institutul Naţional de Statistică, Bucureşti.
7. *** *Nations Unies. Cadre conceptuel d'un programme pour préparation et la célebration de l'année internationale des personnes âgées en 1999*. Raport du Secrétaire générale, A/50/144, 22 mars 1995.
8. *** *World Health Statistics*. 2002.
9. *** *Anuar de Statistică Sanitară 1997 - 2001*. C.C.S.S.D.M. Bucureşti, 2001.
10. *** *Anuar de statistică sanitară 2001*. CCSSDM, Ministrul Sănătăţii şi Familiei, Bucureşti, 2002.
11. Enăchescu D, Marcu GrM Populaţia vârstnică. In: *Sănătate publică şi management sanitar*. Bucureşti: Ed. All, Colecţia Medicinalis, 1995, 118-123.
12. Mureşan P, Petrache I. Ancheta medicală a stării de sănătate a populaţiei (1997). *Viaţa Medicală* 1998; 9.
13. Bogdan C. Îngrijirile comunitare o componentă a reformei. *Viaţa Medicală* 1997, 11.
14. Balaci M. *Demografia vârstei a treia. Concepte, metode, rezumate*. Bucureşti: Ed. Medicală, 1998.
15. *** *World Health Statistics*, 2001.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 1

ARTICOLE ORIGINALE

MORPHOLOGICAL EVALUATION OF THE SURGICALLY REMOVED AORTIC AND MITRAL VALVES

Doina Butcovan[1], Cătălina Arsenescu[2], G.I.M. Georgescu[2],
Cleopatra Borza, G. Tinică[2], E. Săndică[2], V. Diaconescu[2]
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine
1 Department of Pathology
2 Iaşi Center of Cardiology

MORPHOLOGICAL EVALUATION OF THE SURGICALLY EXCISED AORTIC AND MITRAL VALVES (Abstact) : In 2001, of the 114 valves surgically excised at the Iaşi Center of Cardiology from 59 men and 54 women (mean age 51 years ; age range : 25 to 78 years), half were aortic and the other half mitral valves. The 57 aortic valves, from 20 women and 37 men (mean age 51.1 ; age range 25 to 78 years), had been surgically replaced. Functionally, 57.63 percent (30) were stenotic, 21.05 percent (12) were incompetent, and 26.31 percent (15) were both stenotic and incompetent (aortic disease). Pure stenosis was related to calcification of degenerative (73.3 percent), bicuspid (3.33 percent), post-inflammatory (20 percent), and undetermined (3.33 percent) causes. Pure regurgitation was not related to calcification and causes included infective endocarditis (50 percent), bicuspid valve (16.66 percent), postinflammatory (16.66 percent), aortic root dilatation (8.33 percent), and undetermined (8.33 percent). Aortic disease was secondary to postinflammatory etiologies (40 percent), degenerative calcification (33.33 percent), bicuspid and undetermined (13.33 percent each) causes. The reminder of 57 mitral valves, from 35 women and 24 men (mean age 45.5 years ; age range 28 to 71 years), were surgically replaced. Functionally, 40.35 percent (23) were purely stenotic, 19.29 percent (11) were purely regurgitant, and 40.35 percent (23) both stenotic and regurgitant (mitral disease). The causes of pure stenosis were postinflammatory (presumably rheumatic) disease in 91.3 percent (21 cases) and degenerative disease in 8.7 percent (3 cases). Pure regurgitation etiology involved floppy valves in 45.45 percent (5 cases), degenerative disease in 27.27 percent (3 cases), postinflammatory disease in 18.18 percent (2 cases) and infective endocarditis 9.1 percent (1 case). **Key words** : AORTIC VALVE, MITRAL VALVE, VALVE DISEASE

The valvular dysfunction may result from a variety of mechanisms including calcification, fibrosis, scar retraction, perforation, and congenital malformation (1,2). Previous studies of the valves removed surgically at different centers have shown substantial changes in the relative frequency of the various etiologic categories by evaluating the pathologic features of surgically excised aortic and mitral valves (3,4,5,6). In general, conclusions regarding the underlying etiology have been based on gross inspection of the entire valve, removed during valve replacement procedures (7,8). Thus, the current investigation was undertaken in view of determining an accurate etiologic diagnosis, and for assessing the etiological trend of valve disease in further investigations, having this paper as a reference.

MATERIALS AND METHODS

All aortic and mitral valves excised at the Iaşi Center of Cardiology (CCI) during

2001 were assessed by gross and histological means, as recommended by Davies and Roberts. Based on morphological criteria each valve was classified as degenerative, post-inflammatory (presumably rheumatic), congenitally bicuspid, associated with aortic root dilatation, or involved by active or healing endocarditis. Valves that could not be confidently classified under one of the above categories were considered to be of undetermined etiology. For each specimen the patient's chart was reviewed and the following information was recorded : age, gender, pertinent clinical diagnosis, valvular functional state (assessed by electrocardiography and at operation), the surgeon's description of the valve and aortic root, and the results of the histological examination of the excised tissue. In assessing the functional state of the valves, mild degrees of either stenosis or incompetence were not taken into account. Thus, the functional state was recorded as pure stenosis when the valve was moderately or severely stenotic, and pure regurgitant when the valve was moderately or severely regurgitant. Although the incidence of aortic and mitral disease (combined valvular disease) etiology is a little different from isolated valvular disease etiology, the etiological chart of aortic and mitral disease is relatively similar with that of pure aortic and mitral regurgitation.

RESULTS AND DISCUSSIONS

AORTIC STENOSIS (AS)

Age and gender distribution : The mean age for the entire group with aortic stenosis was 62.5 years (50 to 75 years) with little variation in mean age for patients in the major etiologic categories. Sex distribution revealed a male predominance (17 to 13). Males also predominated for degenerative disease (13 to 10).

Morphology and etiological classification : Obstruction of the aortic valve orifice generally results from fibrocalcific processes that produce cusp thickening or commissural fusion impeding cusp excursion. In our study, according to Waller (9), the three most common causes of aortic stenosis in surgical specimens were, in decreasing order, degenerative calcification, calcification of congenital bicuspid valve, and calcification of postinflammatory valves.

1. We found the degenerative calcification as the most common cause of aortic stenosis, accounting for 73.3 percent (22 of 30) of the cases. Such a calcification in a tricuspid aortic valve is best known as "senile" or tricuspid aortic valve stenosis. According to Waller's description (9), our studied degenerative aortic valves showed, as common features, fibrosis and calcification. The calcified lesions were arranged as nodular arch-like ridges along the aortic aspect of each cusp, that is anchored to the annulus. As a result, degenerative lesions gave rigidity to the cusps and favored the development of stenosis. Commissural fusion was minimal or absent. Waller (9) considers that this feature serves to differentiate the degenerative forms of aortic valve disease from other causes, particularly the post-inflammatory state. Waller reported, in his institution, from 980 surgically excised aortic valves, 9.5 percent were involved by degenerative calcification and 55 percent of them occurred in men.

2. The frequency of post-inflammatory disease in our surgical population was of 20 percent (6 patients). Morphologically, two pathological processes characterize chronic rheumatic aortic valve stenosis : cusp fibrosis and fusion of the commissures. In our cases, cusp fibrosis was diffuse rather than focal, leading to cusp thickening and rigidity ; secondary calcification, produced as diffuse and nodular pattern, involving either cusps or commissures, was responsible of valve stenosis. In some of our cases, the calcific mass underwent ulceration per-

mitting the secondary development of superimposed surface small thrombi. The post-inflammatory form of aortic valve disease was a chronic, apparently non-infectious fibrosing process that produced valvular distortions, resembling with chronic rheumatic valvulitis (fig. 1). Davies (10) considers that this entity should not be designated as rheumatic unless there is a clinical history of previous acute rheumatic fever, because nonrheumatic disorders (such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus), or possibly even viral valvulitis may produce similar lesions. Waller (9) reported that of 980 surgically excised aortic valves 48 percent were involved by post-inflammatory disease; of these, 35 percent were purely stenotic. In agreement with Virmani and Burke (11), we concluded that the present lower rheumatic incidence might be related to several factors including the decreasing incidence of acute rheumatic fever in many Western countries. Waller (9) also noticed that post-inflammatory involvement tended to occur in patients less than 70 years, with 57 percent in men.

3. We found in our study only one case of congenital aortic stenosis (CAS) (fig. 2). Generally, CAS is the result of valvular dysplasia and hypoplasia, regardless of the number of cusps (3). The congenital bicuspid state was the single anomaly of the aortic valve encountered in our study. Davies (10) appreciated that the term CAS should be used only when the obstruction is present at or soon after birth. In rest, only 1 percent of the population could present a risk of developing aortic valve stenosis, at 40 to 50 years of age, by producing secondary dystrophic calcification of a congenital bicuspid valve. Burke (11) showed there must be a considerable variation in the susceptibility of individuals to develop cusp calcification, the causes of which are unknown yet.

The morphological study of the bicuspid aortic valve (BAV) revealed that one cusp was larger than the other, the larger cusp containing a shallow ridge or raphe; this could represent the line of congenital fusion of the two cusps. Like Waller (1), we noticed in our case the calcification occurring on the raphe and along the aortic aspect of the nonconjoined cusp contributing to cusp rigidity. Waller (9) reported that among his 980 surgically excised aortic valves 33 percent were congenitally bicuspid and 75 percent of them occurred in men. Burke (11) observed that CAS affect men three to four times more frequently that women, and also tend to occur in patients less than 70 years old.

4. In 33.3 percent of our cases the etiology was undetermined, being considered as unspecific cause.

AORTIC INCOMPETENCE OR AORTIC REGURGITATION

Age and gender distribution: The mean age was 49.5 years (25 to 66), with little variation between the major etiologic categories. Sex distribution showed male predominance (10 to 2). Males also predominated in the categories of infective endocarditis (5 to 1). We found this degenerative aortic stenosis at a mean age of 67 years, while Davies (10) observed this senile entity was rare under the age of 70 years, generally occurring in older patients.

Morphology and etiological classification: It is well known that in aortic regurgitation (AR) the aortic orifice exceeds in total area the root of the aorta. The both recognized causes of the AR were present in our study: the aortic valve disease (A) and the ascending aortic disease (B).

A1. In our study the most common cause of AR was infective endocarditis, encountered in 50 percent of the cases (6 patients), and represented healed forms of endocarditis and not active ones. Morphologically, the valvular lesions included fibrous thickening, cusp erosions, and scar retractions corresponding with the areas of previously treated infection. We had in all cases a clinical history of infective endocarditis. These cases suggest that an aortic infective endocarditis is not always fatal if the patient has been treated with antibiotics. Waller (9) reported that among 980 aortic valves surgically excised in his institution 3.2 were involved by endocarditis, and 93 percent of these occurred in men.

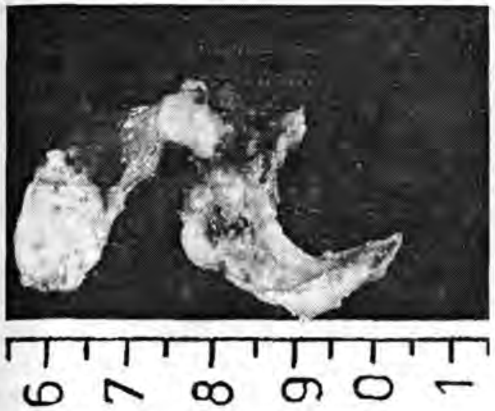


Fig. 1.

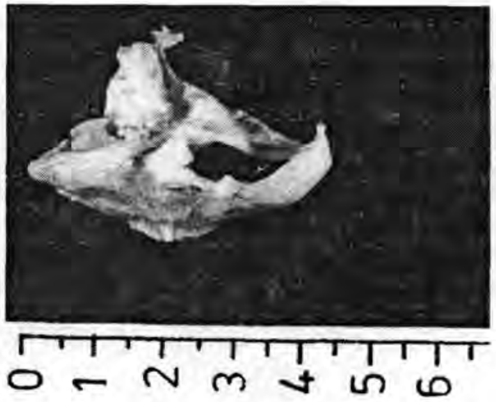


Fig. 2.

A2. The second identified cause of AR in our surgical specimens was post-inflammatory disease, which accounted for 16.66 percent (2 patients) of the cases (fig.3). Grossly, the aortic valves showed cusp fibrosis producing scar retraction of the cusps; there was no commissural fusion, thereby resulting a valvular incompetence. In his work, Davies (10) revealed the formation of small rigid cusps is characteristic for chronic rheumatic disease, and Waller (9) registered purely AR in 25% of post-inflammatory aortic valve disease.

A3. According to Davies (10), the patients with bicuspid aortic valves usually develop stenosis, but only a small proportion develops pure regurgitation. In our study, the two cases (16.66 percent) were characterized by a marked disproportion in cusp size, containing a small amount of calcium salts. Among his 319 congenital bicuspid aortic valve, Waller (9) identified that 17 percent were purely regurgitant.

A4. Of the regurgitant aortic disease cases, only one case, accounting for 33,33 percent of all cases, was without specific etiology.

B. In our study we found only one case of surgically excised aortic valve with pure AR, caused by aortic root dilatation in a patient with Marfan syndrome. The patient was a 45 years old male, having a clinical history of dilated ascending aorta. In this case aortic valve incompetence was secondary to the dilatation of the aortic wall at the commissural level, so that the cusps could not converge during systole.

AORTIC DISEASE

Age and gender distribution: The mean age for patients with degenerative disease was of 66,5 years (ranges 55 to 78), for those with bicuspid valves of 45 years (34 to 56), and of 58,5 years (49 to 68) for post-inflammatory disease. Males predominated for post-inflammatory disease (4 to 2) and for degenerative disease (3 to 2).

Morphology and etiological classification: For the 15 cases displaying both stenosis and regurgitation the most common etiology was post-inflammatory disease – 40 percent (6 patients) followed by degene-

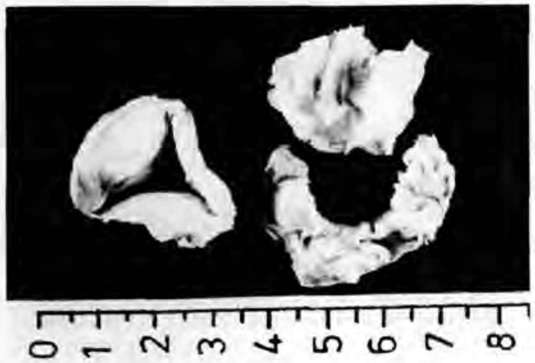


Fig. 3.

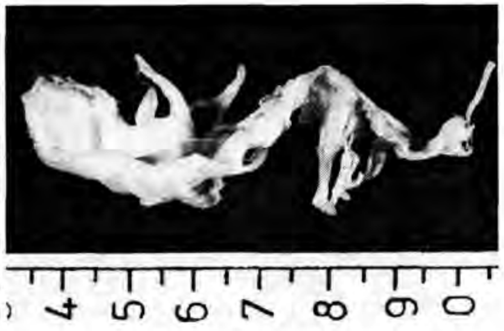


Fig. 4.

rative disease - 33,33 percent (5 patients). Other frequently observed causes included bicuspid valves 13,3 percent (2 patients) and undetermined etiology - 13,3 percent (2 patients).

MITRAL STENOSIS (MS)

Age and gender distribution : The mean age for the entire group of mitral stenosis was 49.5 (28 to 71 years) with little variation between the major etiologic categories. There was a female predominance (24 to 35) in the entire mitral stenosis group, women also predominating in the post-inflammatory disease category.

Morphology and etiological classification :

1. According to Waller (9), who appreciated that rheumatic disease accounted for more than 99% of all etiologies and this had been considered synonymous with mitral stenosis, we found among 23 operatively excised stenotic mitral valves 21 cases (91.3 percent) with rheumatic etiology.

Morphologically, the rheumatic mitral valve involvement (fig. 4) was characterized by diffuse fibrous thickening, affecting the margins of closure, the entire posterior and anterior leaflets ; one or both commissures were fused, reducing the size of the valve orifice. In older patients we also found the association of a variable calcification contributing significantly to obstruction. The calcification located in the cusps and commissures developed both as nodules and as a more diffuse form along the closure line. Virmani (11) theorized that persons with heavy calcific deposits had higher levels of total serum cholesterol than did persons without calcific deposits.

Histologically, the leaflet tissue was composed of dense collagen with varying amounts of calcific deposits producing major distortion of the normal leaflet layers. Like Pomerance (12), we consider that the pathology of chronic rheumatic mitral disease is not specific, being also encountered in nonrheumatic inflammatory fibrosis. On one side, the Aschoff nodule, which is pathognomonic for acute rheumatic heart disease, is rarely found within valves. On the other side, in the chronic phase of the disease the life cycle of the Aschoff nodule continues with a gradual decrease in cellular content and an increase in collagen. So, establishing the etiology of "end stage" valve disease is impossible in individual cases. We agree with Pomerance (12) and Olsen (13) to call the chronically inflammatory fibrotic mitral valves as rheumatic only in the presence of a clinical history of previous acute rheumatic fever. Another point of view supporting this etiology refers to the concomitant involvement of two valves in inflammatory process, such as mitral and aortic valves.

In some cases we observed a significant valvular deformation. Referring to this, Waller (9) appreciated that the fibrous thickening and distortion of the leaflet could be a sequel of any severe valvulitis. Pomerance (12) also postulated that the progression of valve deformation is independent of continued inflammatory activity, and is secondary only to continued trauma and repeated surface thrombus deposition and its transformation to fibrous tissue resulting a continuing valvular thickening. In our opinion, both factors are very important in the progression of the lesion.

Of 759 surgically excised stenotic mitral valves studied by Waller (9), all cases (100 percent) were classified as rheumatic in etiology, while among 452 mitral valve stenoses diagnosed by Olsen (13), the great majority, meaning 99 %, were rheumatic in etiology.

2. In our study, the etiology in the reminder of 2 mitral stenosis cases (8,7 percent) was a degenerative disease. In these two cases the mitral stenosis was produced by massive deposits of calcium in the mitral annulus and the mitral leaflets having only focal areas of fibrous thickening.

MITRAL INCOMPETENCE OR MITRAL REGURGITATION (MR)

Age and gender distribution : The mean age for entire group with mitral regurgitation was 49.5 years with appropriate variation between different etiologic groups, and with relatively equal proportions between the two sexes.

Morphology and etiological classification : Our study showed that in contrast to mitral stenosis, in which rheumatic disease accounts for more than 90 percent of surgically excised valves, the causes of pure mitral regurgitation were multiple, being represented in decreasing order by floppy mitral valve (FMV), degenerative lesions, rheumatic disease, and infective endocarditis.

FMV is used generally synonymously with mitral valve prolapse (MVP) and myxomatous degeneration. Several morphologic definitions use strictly histological criteria, others use morphometric criteria, and still others use a combination of both criteria for separating floppy and non-floppy etiology of pure MR, considering MVP : floppy as hereditary disease or primary MVP and non-floppy, as aging disease, or secondary MVP. MVP (fig. 5) was recognized pathologically and clinically by its dome or ballooned shape due to the expansion of the cusp area and elongated thin chordae, which may prolapse into the left atrium during systole and sometimes may spontaneously rupture.

At the histological examination of these valves we found a large portion of the central mitral valve containing a mucopolysaccharide material, appearing as myxoid degeneration resulting in a valvular disorganized structure. But, the amount of mucopolysaccharide material is increasing with advancing age. So, for differentiating floppy from non-floppy valves, Waller (9) proposed a morphological and morphometric analysis, the mucopolysaccharide material being graded from 1+ to 3+. According to Waller's (9) indications and using only histological evaluation, we diagnosed the FMV etiology of MR in the presence of large myxoid areas (3+) with valvular architecture disorganization due to an increase in the spongiosa component and by replacing of the valvular fibrosa with mixoid material. We considered as non-FMV etiology of MR when the myxoid degeneration was focal (1+) and the spongiosa never invaded the fibrosa layer, as was the case in the floppy mitral valves.

Taking in consideration these morphological features we diagnosed the floppy mitral valves in 5 cases (45.45 percent),

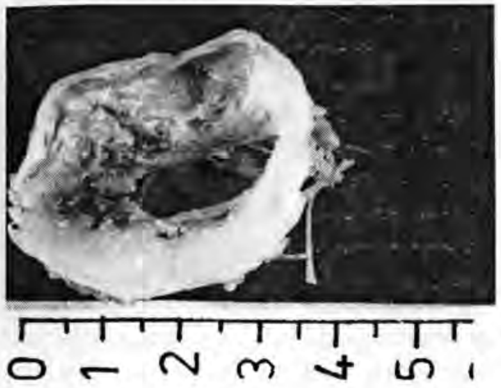


Fig. 5.

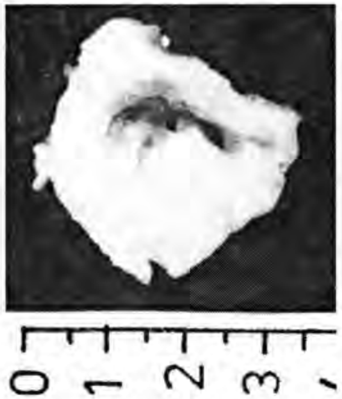


Fig. 6.

and degenerative disease (non-floppy mitral valves) in 3 cases (27.27 percent), the gross appearance being similarly due to secondary changes, including fibrosis of the surfaces of the leaflets and of the chordae tendinae. For both these etiologies the chordal rupture may be a factor in the worsening of pure MR. Davies (10) reported that the majority of patients with chordal rupture had floppy mitral valves and myxoid changes in both cusps and chordae. In his study, Olsen (13) found the FMV etiology of pure MR in 29 percent of the cases. In contrast with him, Waller (9) accounted for only 3 percent of FMV from purely surgically excised regurgitant mitral valves.

Regarding FMV, Davies (10) has another point of view, considering FMV as an unique pathoclinical entity with various pathogenesis, such as : persistence of a fetal type valve structure, an age-related degeneration of collagen, a partial failure of collagen synthesis ; this last concept is supported by an association of FMV with all of known genetic defects in collagen synthesis, particularly Marfan syndrome.

According to Davies (10), the majority of the patients with chordal rupture had FMV. In our study, we also found other causes of chordal rupture, including ischemic disease (1 case of atherosclerotic coronary disease with systemic hypertension) and healed infective endocarditis (1 case).

3. In only 2 (13.13 percent) of our cases we found the involvement of the rheumatic disease in MR.

Morphologically, we noticed that the structural alterations of the purely regurgitant valve were different from those of the stenotic mitral valve. Purely regurgitant rheumatic (fig. 6) mitral valve showed diffuse fibrous thickening of the margins of closure and focal areas of fibrous thickening on the remaining portions of the leaflets ; these mitral valves had minimal, if any, calcific deposits, and the commissures were not fused. The question is why some mitral valves become stenotic and others purely regurgitant even though the cause of damage, represented by acute rheumatic fever, is the same ? The answer is unknown yet.

Of 97 patients studied by Waller (9), only 3 percent had surgically excised valves that were rheumatic in etiology. In 46 patients studied by Olsen (13), rheumatic etiology was an infrequent cause of pure MR.

4. In our study, infective endocarditis producing pure MR was found in 1 patient (9.1 percent of the cases).

Morphologically, we described only one surgically excised mitral valve with chronic pure MR resulting from healed infective endocarditis, presenting thickened valves by fibrous tissue in the areas of previous infection. In healed mitral infective endocarditis, erosion of the cusp edges and ruptured chordae, as in active endocarditis, were sequels of valvular fibrous tissue destruction. The patient had a history of previous active infective endocarditis.

Among 97 patients with surgically excised purely regurgitant mitral valves studied by Waller, healed infective endocarditis was the third most frequent etiology occurring in 5 percent (5 patients) of the cases. In 260 patients with surgically excised mitral valves, studied by Olsen (13), infective endocarditis was the fourth most common etiology, representing 6 percent of his cases.

MITRAL DISEASE

Age and gender distribution : The mean age was 44 years (ranges 39 to 49 years) with a minimal variation between the different etiologic categories, and with similar proportions between men and women.

Morphology and etiological classification : in the 23 cases displaying both stenosis and regurgitation the most common cause was, in decreasing order, the inflammatory disease 69.56 percent (16 patients), degenerative disease 17.39 percent (4 cases), and in equal proportion of 4.34 percent (1 case each) by floppy mitral valve, infective endocarditis, and undetermined cause.

CONCLUSIONS

Degenerative (senile) disease is the most common cause of aortic stenosis

Mitral and aortic post-inflammatory (presumably rheumatic) disease is a relatively common cause in all the three functional categories : stenotic, regurgitant, and a combination of both

Floppy valves is the most common cause of pure mitral regurgitation

REFFERENCES

1. Braunwald E. The valvular disease. In : Braunwald E. Heart Disease. Philadelphia, Ed. WB Saunders, 1997, 154-158.
2. Georgescu GIM, Arsenescu C. Tratamentul raţional al bolilor cardiovasculare majore. Iaşi : Ed. Polirom, 2001, 35-83.
3. Simon LK. The valvular pathology In : Silverberg SG. Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology. vol II. Ed. Churchill Livingstone, 1997, 1362-1370
4. Stanley M. The pathology of the valve. In : Sternberg SS. Diagnostic Surgical Pathology. Ed. Raven Press, 1944, 1199-1208.
5. Candea V. Bolile valvulare câştigate. In : Angelescu N. Tratat de patologie chirurgicală. vol I. Bucureşti : Ed. Medicală, 2001, 1073.
6. Pop de Popa I. Chirurgie cardiovasculară, Bucureşti : Ed. Fundaţia României de Mâine, 1997, 28-37.
7. Virmani R. Valvular Pathology. In : Burke A, Virmani R. Atlas of Cardiovascular Pathology. Washington DC : Ed. AFIP, 1966, 104-106.
8. Wilson TR. The pathology of the valve. In : Symmers WSC. Cardiovascular System. Vol. X. 1980, 43-100.
9. Waller BF, Edwards WD. Surgical pathology of the aortic valve. In : Waller BF. Pathology of the heart and the great vessels, 1998.
10. Davies MJ. Valvular Disease. In : Sephard M, Davies MJ. Practical Vascular Pathology. Ed. Oxford University Press, 1988, 78-93.
11. Virmani R. Pathologioc cardiac valves. In : Virmani R, Burke A. Cardiovascular pathology. Ed. WB Saunders Company, 2001, 231-280.
12. Pomerance A. Isolated aortic stenosis. In : Pomerance A, Davies MJ. The pathology of the heart. London : Ed. Blackwell Scientific, 1975, 234-341.
13. Olsen EGJ. The valve. In : Olsen EGJ. Pathology of the heart. Ed. MacMillan Press LTD, 1980, 145-179.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 1

EVALUAREA STRESULUI OXIDATIV ŞI ANTIOXIDANŢILOR ENZIMATICI ÎN ANTRENAMENTUL FIZIC RECUPERATOR PE TERMEN MEDIU AL HTA MODERATE

Silvia Chiriac[1], Luminiţa Jerca[2], Didona Ungureanu[2], Corina Dima-Cozma[1], Oltiţa Jerca[1], Anica Iacobovici[2], Irina Popovici[2], Nastasia Gheorghiţă[2], G. I. Pandele[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a VI-a Medicală, Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi
2 Disciplina de Biochimie

THE EVALUATION OF OXIDATIVE STRESS AND ENZYMATIC ANTIOXIDANTS IN MEDIUM TERM PHYSICAL TRAINING OF MODERATE HYPERTENSION (Abstract): A group of patients with moderate hypertension (149-150/90-99 mmHg) performed physical exercise for 3 months; we determined the oxidative stress in blood samples, by calculating the level of some antioxidative markers, the enzymes SOD, CAT, GPx, MDA and comparing the results with the values obtained from a group of healthy subjects. We found an increased oxidative stress at the hypertensive patients, with initial higher values of SOD and MDA and with lower values of CAT and GPx, compared to the normal subjects. After the 3 months of physical training, the oxidative stress improved, with decreasing activity of SOD, GPx, MDA and increasing CAT, maintainig the ratio CAT/SOD and GPx/SOD superior compared to normal subjects. The clinical study proved that after 3 months of physical exercise, there wasn't any increased oxidative stress at the hypertensive patients; however, the oxidative stress is present, proved by the values of MDA, significantly higher compared to the normal subjects.

Key words: OXIDATIVE STRESS, HYPERTENSION, ENZYMATIC ANTIOXIDANTS

Expunerea organismului uman la acţiunea speciilor reactive ale oxigenului ($O_2^{\cdot}$, $^1O_2$, $OH\cdot$, $NO\cdot$, H_2O_2), numiţi radicali liberi (RL), este asociată cu viaţa aerobă. Fiecare celulă a organismului viu poate genera radicali liberi, metabolismul nostru producând RL chiar şi în condiţii de sănătate, aceste specii atacatoare având o diversitate de efecte. Pentru a contracara stresul oxidativ, organismul beneficiază de antioxidanţi enzimatici (SOD, CAT, GPx) şi neenzimatici (GSH, acid uric, acid ascorbic, caroteni).

Numeroşi cercetători au demonstrat că practicarea exerciţiilor fizice moderate poate induce o protecţie antioxidativă, prin creşterea nivelului enzimelor cu rol antioxidant. Acest lucru este mai evident la subiecţii antrenaţi (1). Mecanismele prin care antrenamentul fizic exercită efecte benefice sunt complexe şi încă incomplet elucidate; în mod cert există o ameliorare a metabolismului lipidic, glucidic, reducere a ţesutului adipos, scădere a tensiunii arteriale, creştere a nivelului seric al substanţelor vasodilatatoare (2).

Pornind de la aceste date, amplu relevate în literatura de specialitate, am întreprins un studiu care a urmărit:

1. Aprecierea statusului oxidativ la un grup de 20 pacienţi cu HTA uşoară, comparativ cu un lot martor de 20 subiecţi consideraţi clinic normali.

2. Evaluarea efectelor antrenamentului fizic pe termen mediu (3 luni), asupra stresului oxidativ la un grup de pacienţi cu HTA uşoară, prin determinarea în dinamică a nivelului unor enzime considerate markeri biochimici în apărarea antioxidativă.

MATERIAL ŞI METODA

Subiecţii studiaţi

Au fost investigate două grupe de subiecţi:

- Una reprezentată de 20 subiecţi normali, voluntari, din cadrul Centrului de Recoltare şi Prelucrare a Sângelui, Iaşi;
- O grupă formată din 20 pacienţi cu HTA uşoară (140-159/90-99 mmHg) care au urmat timp de 3 luni un program de antrenament fizic moderat (sala de gimnastică a Clinicii Medicale a Spitalului de Recuperare, Iaşi), cu o frecvenţă de 3-5 zile/ săptămână, sub supraveghere medicală de specialitate, fără tratament farmacologic.

Şedinţa de antrenament a cuprins un program de "încălzire", de 5-10 minute, pentru creşterea mobilităţii şi flexibilităţii articulare, urmată de antrenamentul propriu-zis, de rezistenţă, de 20-35 minute, la cicloergometru, la o frecvenţă cardiacă de 50-75% din cea înregistrată la testarea de efort. În final s-au efectuat 5-10 minute de exerciţii uşoare şi 10 minute odihnă. Au fost monitorizaţi o serie de parametri de antrenament, printre care frecvenţa cardiacă şi tensiunea arterială, iniţială, maximă şi finală.

Antrenamentul a fost individualizat, crescându-se progresiv intensitatea şi durata efortului, la pacienţii neantrenaţi, vârstnici sau obezi.

Parametrii biochimici investigaţi

Investigaţiile biochimice au urmărit statusul oxidativ al sângelui prin determinarea unor parametri ce au intrat în repertoriul biomarkerilor de stres oxidativ:

a. Enzime cu rol antioxidant:

- Superoxid - dismutaza (SOD) (metoda M. Minami-H. Yoshikawa) (3)
- Catalaza (CAT) (metoda H.Aebi) (4)
- Glutation-peroxidaza (GPx) (metoda K. Fukuzawa) (5)

b. Markeri ai peroxidării lipidice şi prezenţei radicalilor liberi:

- Malondialdehida (MDA) (metoda K. Yagy), compus tiobarbituric reactiv (TBARS) (6)

Datele au fost interpretate în urma prelucrării statistice, în program EPI/INFO şi EXCEL.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Valorile iniţiale şi finale ale parametrilor antioxidanţi enzimatici studiaţi (tab. I) au fost comparate cu nivelele lotului martor, format din subiecţi clinic normali, obţinându-se date relevante pentru exacerbarea sau stoparea stresului oxidativ la pacienţii ce au efectuat antrenament fizic.

Rolul SOD este de a cataliza reacţia de dismutare a anionului superoxid, cu formarea H_2O_2. O creştere a activităţii SOD trebuie să se însoţească permanent de o creştere a activităţii CAT şi GPx pentru neutralizarea peroxidului de hidrogen. În

TABELUL I

Valorile iniţiale şi finale ale parametrilor enzimatici antioxidanţi comparativ cu ale martorilor

Parametrul	**Valoare iniţială (V_i)**	**Valoare finală (V_f)**	**Valoarea P între V_i şi V_f**	**Martori**
SOD (u/min/37°/uHt)	13,04 ± 2,14	4,46 ± 3,07	0,0001	7,16 ± 0,73
CAT (K/gHb)	537,6 ± 103	682,9 ± 167,9	0,01	577,55 ± 104
GPx (μM/min/25°/g Hb)	1,62 ± 0,24	1,41 ± 0,40	0,03	1,57 ± 0,07
CAT/SOD	41,22	153,11	-	80,66
GPx/SOD	0,12	0,31	-	0,21
MDA (μmoli/g Hb)	1,97 ± 0,47	1,68 ± 0,02	< 0,050	1,49 ± 0,54

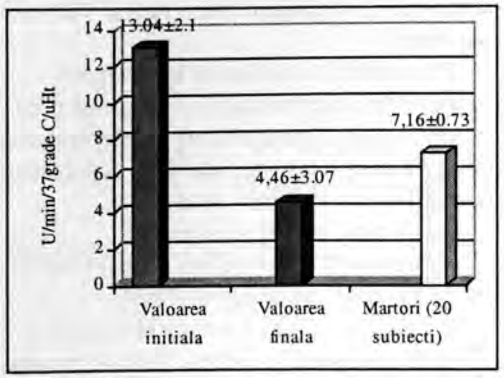


Fig. 1. Valorile SOD sangvine în momentul iniţial şi la 3 luni după antrenament, faţă de martori

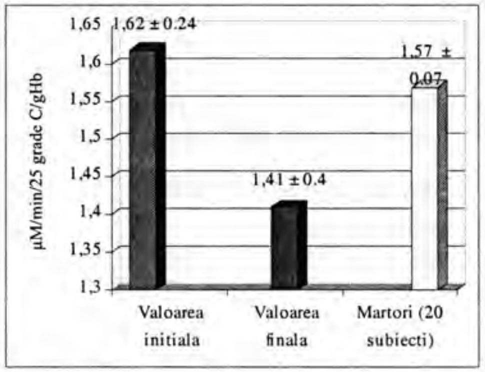


Fig. 2. Valorile GPx sangvine în momentul iniţial şi la 3 luni după antrenament, faţă de martori

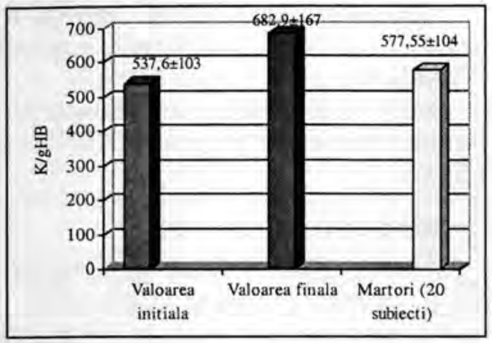


Fig. 3. Valorile CAT în momentul iniţial şi la 3 luni după antrenament, faţă de martori

ultimii ani, SOD a fost folosită în scop terapeutic în afecţiunile în care stresul oxidativ are un rol bine stabilit (sindrom ischemie-reperfuzie, afecţiuni hepatice, pulmonare etc.)

Se constată că valoare iniţială a SOD (fig. 1) este semnificativ crescută ($P < 0,01$) la pacienţii hipertensivi faţă de martori, ceea ce denotă un stres oxidativ şi o prezenţă accentuată a radicalilor liberi ($O_2^{\cdot-}$). După trei luni de exerciţii fizice, valoarea SOD sangvine scade semnificativ ($P < 0,001$) atât faţă de valorile iniţiale cât şi faţă de martori, dovedindu-se astfel efectul favorabil al exerciţiilor fizice la pacienţii hipertensivi.

GPx este o enzimă cu potenţial antioxidant mai mare decât SOD, având o mare specificitate de substrat.

La pacienţii cu HTA moderată valoarea GPx sangvine (fig. 2) prezintă iniţial o creştere uşoară faţă de martori, ca după cele trei luni să revină spre limite aproximativ normale, atingând o valoare nediferită statistic de a martorilor ($P = 0,25$). Datele obţinute relevă că antrenamentul fizic susţinut determină o apropiere de normalitate, prin scăderea concentraţiei speciilor radicalice reactive ale O_2, deci a stresului oxidativ.

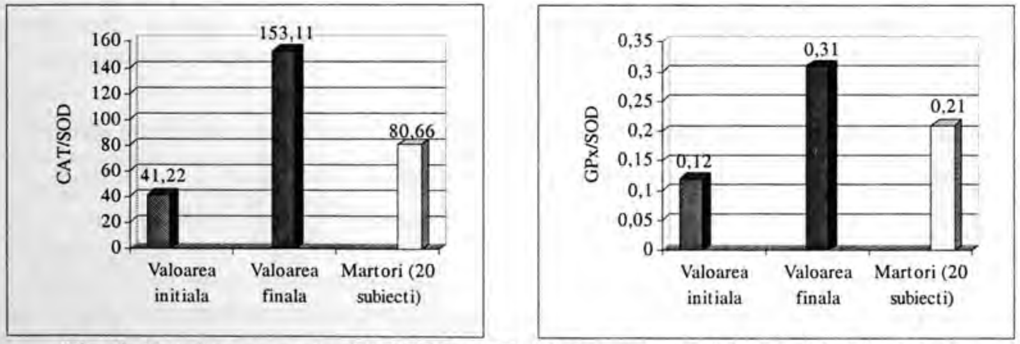


Fig. 4. Valorile rapoartelor CAT/SOD şi GPx/SOD în momentul iniţial şi la 3 luni după antrenament, faţă de martori

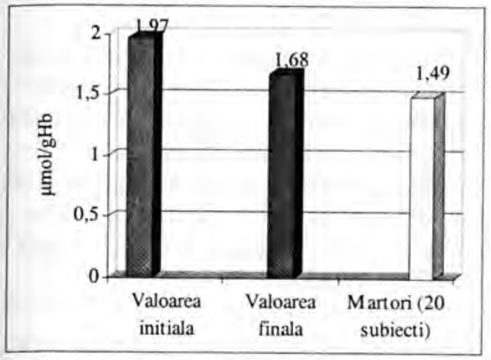


Fig. 5. Valorile MDA în momentul iniţial şi la 3 luni după antrenament, faţă de martori

Catalaza (CAT) are rol în descompunerea H_2O_2 în H_2O; valorile crescute ale CAT (fig. 3), previn acumularea toxică a H_2O_2.

Valorile CAT sunt iniţial mai scăzute faţă de martori, ceea ce denotă o strânsă corelaţie cu valoarea iniţială a SOD şi prezenţa H_2O_2 în exces, deci un stres oxidativ accentuat. Concentraţia crescută de $O_2^{\cdot-}$ inhibă activitatea CAT, conform datelor din literatura de specialitate. După trei luni, exerciţiile fizice conduc la diminuarea concentraţiei $O_2^{\cdot-}$, cu o creştere semnificativă a activităţii enzimei faţă de lotul martor ($P < 0,01$).

Activităţile celor trei enzime, markeri ai statusului oxidativ, SOD, GPx şi CAT, sunt legate între ele, pentru menţinerea integrităţii celulare, echilibrul dintre ele fiind esenţial în acest caz. De aceea, pentru aprecierea mai exactă a apărării antioxidante a acestor pacienţi s-au calculat rapoartele CAT/SOD şi GPx/SOD (tab. I şi fig. 4).

Faptul că raporturile CAT/SOD şi GPx/SOD cresc sub tratament şi ajung la o valoare finală superioară martorilor, demonstrează că există un paralelism între activităţile celor trei enzime (CAT, SOD şi GPx). Raporturile CAT/SOD şi GPx/SOD cresc în urma exerciţiului fizic, deoarece valoarea absolută finală a SOD scade mai mult (sub valoarea martorilor) decât valorile absolute finale ale activităţii GPx, iar CAT creşte semnificativ. Antrenamentul fizic a determinat, la pacienţii studiaţi, o scădere a procesului inflamator şi, probabil, a anionului superoxid, explicată prin scăderea valorilor SOD. Creşterea CAT trebuie privită în sens benefic deoarece având valori mai mari poate preveni o acumulare de peroxid de hidrogen care ar avea efecte toxice.

Ca marker biochimic major al peroxidării lipidice şi al prezenţei radicalilor liberi am determinat activitatea malondialdehidei (MDA) (fig. 5).

Valorile iniţiale şi după trei luni sunt semnificativ crescute la pacienţii cu HTA moderată comparativ cu martorii, indicând concordant cu SOD şi CAT, prezenţa stresului oxidativ.

Ca urmare a practicării de exerciţii fizice, timp de trei luni, MDA s-a redus cu aproximativ 15%. Scăderea MDA nu este deosebită, totuşi este statistic semnificativă ($P=0,05$) şi chiar dacă valorile finale rămân superioare martorilor acest fapt sugerează că ar fi posibil ca după o perioadă mai lungă de timp să se obţină normalizarea MDA. Gul şi colab. (7), în 2002, într-un studiu efectuat pe şobolani diabetici care au fost supuşi antrenamentului fizic (covor rulant), au arătat o reducere a peroxidării lipidice prin scăderea MDA la nivel muscular. Aceste studii vin să confirme faptul că exerciţiile fizice practicate în mod regulat, la o intensitate moderată a efortului, au efecte favorabile, reprezentând o modalitate terapeutică ieftină şi lipsită de riscuri.

Recent, studii experimentale, efectuate pe şoareci albi, au arătat că antrenamentul fizic determină creşterea atât a sintetazei endoteliale a oxidului nitric (eNOS) cât şi a superoxid-dismutazei extracelulare (ecSOD), o enzimă cu efecte puternic antioxidante, care atenuează diminuarea NO de către ROS, în timp ce la şoarecii lipsiţi de eNOS, ecSOD rămâne nemodificată. Aceasta sugerează că efectul antrenamentului fizic asupra ecSOD este mediat de producţia endotelială de NO. Hambrecht şi colaboratorii (8) au demonstrat pentru prima oară, într-un studiu randomizat efectuat pe 19 pacienţi cu cardiopatie ischemică cronică, că după patru săptămâni de antrenament fizic s-a obţinut o atenuare a vasoconstricţiei coronariene mediate de acetilcolină şi o îmbunătăţire a disfuncţiei endoteliale prin creşterea producţiei/eliberării sau prin scăderea degradării extracelulare a NO.

Aceleaşi rezultate au fost obţinute şi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi disfuncţie endotelială. Deşi fondul patogenic este diferit, mecanismele prin care exerciţiul fizic determină ameliorarea disfuncţiei endoteliale sunt similare şi anume creşterea endotelială a NO.

Ne propunem, pe viitor, un studiu care să urmărească efectele antrenamentului fizic pe termen lung asupra markerilor de stres oxidativ, în speranţa unei mai bune ameliorări a acestor parametri şi o revenire cât mai apropiată de valorile normale.

CONCLUZII

Efectuarea exerciţiilor fizice intense determină, la subiecţii neantrenaţi, o creşterea a stresului oxidativ, evidenţiat prin nivelul markerilor biochimici studiaţi.

Studiul prezent a demonstrat că după un program de antrenament fizic pe termen mediu (3 luni), nu s-a produs creşterea stresului oxidativ.

Comparativ cu lotul martor, la pacienţii hipertensivi, stresul oxidativ a fost crescut, exprimat prin valori iniţiale mai mari ale SOD şi MDA şi mai scăzute ale CAT şi GPx.

Scăderea activităţii SOD, GPx, creşterea activităţii CAT, cu menţinerea raporturilor CAT/SOD şi GPx/SOD superioare martorilor, demonstrează că activitatea antioxidantă a pacienţilor hipertensivi care au practicat exerciţii fizice s-a îmbunătăţit.

MDA care exprimă peroxidarea lipidică a scăzut, dar valorile finale au rămas semnificativ crescute faţă de martori, arătând faptul că stresul oxidativ este încă ridicat la aceşti pacienţi.

Exerciţiile fizice de lungă durată pot contracara stresul oxidativ prin creşterea activităţii enzimelor antioxidante şi reducerea producţiei de oxidanţi.

Se impune continuarea experimentului pe termen lung, la 6 şi 12 luni, cu verificarea statusului antioxidativ a acestor pacienţi.

BIBLIOGRAFIE

1. Atalay M, Laaksonen DE. Diabetes, oxidative stress and physical exercise. *J Sports Med* 2002 ; 1 : 1-14.
2. Blumenthal JA, Sherwood A, Gullette ECD et al. Exercise and weight loss reduces blood pressure in men and women with mild hypertension. Effects on cardiovascular, metabolic and hemodynamic functioning. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 1947-1958.
3. Minami M, Yoshikawa H. Simplified assay method of SOD activity for clinical use. *Clinica Chimica Acta* 1979 ; 92 (3) : 337-342.
4. Aebi H. Catalaze. *Methods Enzymol* 1986 ; 105 : 121-126.
5. Fukuzawa K, Tokumura A. Gluthatione peroxidase activity in tissue of vitamin E deficient mice. *J Nutr Sci Vitaminol* 1976 ; 22 : 405-407.
6. Yagy K. Lipid peroxides and human disease. *Chem Phys Lipids* 1987 ; 47 : 351-355.
7. Gul M, Laaksonen DE, Atalay M. Endurance training decreases oxidative stress in streptozocin induced diabetic rat. *Scand J Sports Med Sports* 2002 ; 104 : 160-165.
8. Hambrecht R, Fiehn E, Wiegel C et al. Regular physical exercise corrects endothelyal disfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998 ; 98 : 2709-2715.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 1

ACTIVATORUL PLASMINOGENULUI TIP UROKINAZĂ (uPA) ŞI INHIBITORUL SĂU (PAI1), FACTORI NOI DE PROGNOSTIC ÎN CARCINOMUL SCUAMOCELULAR AL CAVITĂŢII ORALE

Gabriela Geleţu[1], P. Plămădeală[2], D. Gogălniceanu[1],
H.F. Zeilhofer[4], Eugenia Popescu[1], Mihaela Moscalu[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
1 Clinica de Chirurgie Orală şi Maxilo-Facială
2 Disciplina de Morfopatologie
3 Departamentul de Informatică Medicală
4 Universitatea Tehnică Munchen

UROKINASE-TYPE PLASMINOGEN ACTIVATOR (uPA) AND ITS INHIBITOR - NEW PROGNOSTIC FACTORS IN ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA (Abstract): Several cell biological studies have shown that the invasiveness of different malignant tumors (breast, renal, prostate, gastric, ovarian cancers) depends at least in part on the urokinase type plasminogen activator (uPA) and its inhibitor PAI1. uPA converts plasminogen into plasmin. Plasmin degrades tumor matrix components and starts invasion and metastasis. Our target was to see the possible prognostic relevance of the tumor-associated proteolytic factors and to compare with tumor size, nodal status and grading. Our results suggest that the invasive and metastatic potential of squamous cell carcinoma is correlate with overexpression of uPA and PAI1. **Key words**: ORAL CARCINOMA, UROKINASE-TYPE PLASMINOGEN ACTIVATOR, PLASMIN, TUMOR-ASSOCIATED PROTEOLYTIC FACTORS

Observaţiile clinice arată că agresivitatea carcinomului scuamocelular al cavităţii orale nu este explicată întotdeauna prin caracteristicile clinice şi histopatologice ale tumorii. Rezultate recente din cercetările din biologia tumorală explică rolul proteazelor asociate tumorale în dezvoltarea capacităţii de invazie şi metastazare (1) a cancerului. Distrucţia tisulară, invazia şi metastazarea din cancer se datorează ruperii membranei bazale, prin crearea unei breşe. Acest fenomen este realizat de activatorul plasminogenului tip urokinază (uPA), care formează un complex împreună cu inhibitorul său, PAI1, care declanşează invazia tumorală prin catalizarea reacţiei de conversie a plasminogenului inactiv în plasmină activă. Plasmina descompune laminina, proteoglicanul şi fibronectina din membrana bazală şi activează procolagenaza IV în colagenază IV, iniţiind distrugerea membranei bazale (2). Studii diferite au arătat rolul important al uPA şi PAI în prognosticul cancerului mamar (3), gastric (4), renal, de prostată, laringian (5), de vezica urinara (6), nazofaringian (7) etc. Până în prezent singurii factori de prognostic importanţi din carcinomul scuamocelular al cavităţii orale au fost dimensiunea tumorii (T), diseminarea limfatică (N) şi gradul de diferenţiere histopatologic (G). Studiul prezent a urmărit demonstrarea rolului independent ca factor de prognostic al uPA şi PAI1 în carcinomul scuamocelular al cavităţii orale (8).

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul clinic s-a efectuat pe un lot de 103 pacienţi care s-au adresat Clinicii de Chirurgie Orală şi Maxilo-Facială, Facultatea de Medicină Dentară, pentru carcinoame scuamocelulare ale buzelor şi cavităţii orale, într-o perioadă de 4 ani (1996- 1999). Diagnosticul s-a stabilit în general prin metode clinice (inspecţie şi palpare), şi s-a referit atât la tumora primară cât şi la adenopatia metastatică. Stadializarea tumorală a respectat criteriile de clasificare T.N.M. cunoscute (U.I.C.C.-1987). Dispensarizarea pacienţilor a depăşit cinci ani şi s-a realizat până în anul 2003 (luna februarie).

Examenul histopatologic s-a efectuat la Laboratorul de Morfopatologie al Facultăţii de Medicină Dentară Iaşi, şi a urmărit stabilirea diagnosticului şi gradului de diferenţiere histopatologic, la cei 103 pacienţi.

Examenul imunohistochimic s-a efectuat în Laboratorul de biologie celulară a Clinicii de Chirurgie Orală şi Maxilo-Facială a Universităţii Tehnice Munchen, Germania. Probele de mucoasă sănătoasă şi de ţesut tumoral care au fost recoltate imediat după obţinerea pieselor de rezecţie chirurgicale în clinica din Iaşi , au fost depozitate şi apoi transportate în condiţii speciale (-180 grade C, în azot lichid) la Clinica din Munchen.

Sistemul Elisa pentru UPA şi PAI-1

uPA şi PAI-1 au fost identificate cu kituri comerciale Elisa (Imunbin #894 şi #821 American Diagnostico Greenwich, CT, USA).

Toate sistemele de testare sunt analizate de computer (EIA - Programm, ICN - Flow - Laboratorien, Meckenheim Deutschland).

Programul computerului obţine expresia curbei valorice standard, valoarea control şi evaluarea concentraţiei antigenice. Curba standard este reprezentată grafic. În acest fel este posibilă obţinerea unui număr mare de măsurători cu valori diferite într-un timp scurt. Graniţa inferioară în testul Elisa a fost mai mică de 50pg/ml pentru uPA şi PAI-1. Controlul calitativ s-a făcut cu material de referinţă EORIC „Receptor and Biomarker Studii – Group". S-a reuşit identificarea formei inactive pro-uPA ca şi forma activă enzimatic HMW-uPA, recunoscute imediat de sistemul Elisa. De asemenea şi HMW-uPA care era legat de inhibitorii tip 1 şi 2 PAI-1 şi PAI-2, au fost descoperiţi cu sistemul Elisa. Identificarea PAI-1 nu a fost împiedicată de legarea acestuia de uPA sau tPA. Determinarea cantitativă a antigenelor uPA nu a fost prejudiciată de acţiunea plasminei, trombinei sau elastazei. Nivelurile de uPA din extractele tumorale au fost cantitativ cu precizie mai mari de 98% stabilită. Concentratul proteic din ţesutul tumoral a fost măsurat cu BCA-Protein Assay Reagent Kit (Pierce, Rockford, USA) (9).

A) Tehnica imunohistochimică

uPA şi PAI-1 au fost măsuraţi prin tehnica imunohistochimică (APAAP) cu anticorpi monoclonali.

Detectarea uPA şi PAI-1 a avut loc prin aplicarea metodei APAAP (Alkalische Phosphatase Anti-Alkalische Phoshotase).

Etapele metodei au fost :

- Aplicarea secţiunile tisulare pe suporţi speciali triEtoxisilan triAminopropil ;
- Uscarea 12 ore la 37°C ;
- Tratarea 30 minute cu ser albumină bovină (BSA) 1% şi prezentarea PAI-1 pe secţiunile preparate ;
- Hidrogenare în soluţii alcoolice ;
- Spălare dublă cu tampon fosfat salin pH-7,4 (PBS) ;
- Incubaţie la 4°C timp de 12 ore ;
- Tratarea secţiunile tisulare cu anticorpi de şoarece monoclonali pentru uPA #3689 (250mg IgGml^{-1}, American Diagnostica Inc, Greenwich, CT, USA) ;
- Tratarea secţiunile tisulare pentru PAI-1 #3785 (500µg IgGml^{-1}, American Diagnostica Inc, Greenwich, CT, USA) ;
- Diluarea în tampon fosfat salin PBS 1 : 30 ;
- Spălarea preparatelor tisulare cu PBS ;
- Incubarea preparatelor cu anticorpi de iepure anti-şoarece (1mg IgGml^{-1}), cu o diluare de 1 : 50 20% ser uman şi PBS (30 minute la temperatura camerei) ;
- Spălare cu tampon fosfat de sodiu ;
- Incubarea cu complexul APAAP (fosfataza alcalină ; anti fosfataza alcalină) diluare 1 : 50 în PBS. Ca substrat pentru fosfataza alcalină s-a utilizat produsul Texas Fast Red (Sigma, München, Deutschland) pentru vizualizarea legăturilor anticorpilor ;
- Colorarea secţiunile histologice cu Hematoxilină rehidratarea si montarea lamelei.
- Vizualizarea la microscopul optic.

B) Extracţiile tisulare şi determinările factorilor biologici tumorali

Extracţiile tisulare :

- Probele tisulare îngheţate (20-200mg) pentru prelucrare au fost omogenizate la puterea maximă 10-15 secunde într-un aparat mecanic de fărâmiţare tisulară şi pulverizare Microdismembrator (Braun, Melsemgen Deutchland) ;
- Extragerea pulberii cu atenţie cu 1ml TBS (0,02 MTtrisHCl, 0,125MNaCl, pH8,5) în prezenţa detergentului neionic 1%Triton x-100 (Sigma, München, Deutschland) în 12 ore la 4°C ;
- Centrifugarea extractelor tisulare la 100.000xg, timp de 45 minute, la temperatura de 4°C pentru separarea nucleilor (restul a fost numerotat şi porţionat în porţii de 80µl şi până la măsurare, depozitat în azot lichid).

Determinările factorilor biologici tumorali s-au efectuat cu Tehnica Elisa (enzyme - linked - imunosorbent - assay) :

- Concentraţiile antigenice uPA şi PAI-1 au fost determinate în extracte tisulare Triton x-100 cu ajutorul kiturilor comerciale Elisa - Kits Imubind Tissue uPA (#821) şi Imibund Tissue PAI-1 (#823) (American Diagnostica Inc, Greenwich, CT, USA) ;
- uPA şi PAI-1 (concentraţiile) au fost comunicate în mg Antigen/mg Proteină.
- Măsurarea formei inactivă pro-uPA ca şi cea activă enzimatică HMW-UPA de către kiturile Elisa, ca şi inhibatorul tip 1 şi 2 PAI-1, PAI2 ;
- Fixarea PAI-1 la uPA sau tPA nu a împiedicat identificarea PAI-1 ;
- Măsurarea întregului concentrat proteic a avut loc în Triton x-100-Extrakten. A fost utilizat BCA-Protein Assay Reagent Kit (Pierce, Rockford, II, USA) ;
- Concentraţiile obţinute au fost comunicate ca ng Protein/mg.

Fiecare rezultat obţinut a fost înregistrat într-un tabel de date clinice şi anatomopatologice pentru fiecare pacient în parte ;

Pentru fiecare pacient în parte s-a identificat atât nivelul uPA cât şi PAI-1 atât în ţesutul tumoral cât şi în cel sănătos.

Determinările biochimice ale uPA şi PAI-1 atât în ţesutul tumoral cât şi în mucoasa sănătoasă au fost efectuate în Clinica de Chirurgie O.M.P., Laboratorul de biologie celulară, Kilnikum rechts der Isar, a Universităţii Tehnice München, Germania. Rezultatele au fost documentate în fişa de documentare din Protocolul de înregistrare al pacientului.

În cadrul acestei cercetări s-a folosit pentru prelucrarea statistică a datelor programul STATISTICA, dedicat cercetării medicale.

Analiza statistică s-a efectuat pe o bază de date ce conţinea informaţii privind sexul, vârsta, mediul de provenienţă al pacienţilor, factorii de risc (consumul de alcool şi tutun), localizarea tumorii, forma clinică de evoluţie, dimensiunea tumorii (T), diseminarea limfatică (N), stadiul tumoral, gradul de diferenţiere histopatologic (G), nivelul uPA şi PAI1 atât în mucoasa sănătoasă cât şi în tumoră. Pentru analiza Kaplan Meier s-a înregistrat data stabilirii diagnosticului, metoda de tratament şi data decesului.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Studiile imunohistochimice şi biochimice au arătat o valoare mai mare a uPA şi

PAI1 în ţesutul tumoral faţă de mucoasa sănătoasă în lotul studiat. Valoarea medie a uPA în probele tumorale (uPA$_T$) a fost de 4,24 ori mai mare decât în probele de mucoasă (uPA$_P$) (fig. 1). Valoarea medie a PAI1 din tumora (PAI1$_T$) a fost de 5,60 ori mai mare decât PAI1 din mucoasa sănătoasă (PAI1$_P$) (fig. 2). A existat o diferenţă semnificativ statistică între cele două seturi de valori ($p<0,05$) atât pentru uPA cât şi pentru PAI1.

Din analiza relaţiei uPA - supravieţuire s-a observat pentru un coeficient de corelaţie $r=-0,8572$, o legătură foarte puternică între valoarea uPA$_T$ şi supravieţuirea pacienţilor (odată cu creşterea valorii uPA a crescut şi rata deceselor) (fig.3).

S-a observat că valoarea medie a uPA$_T$ a fost de 15,65 ori mai mare la pacienţii care au decedat în primii 5 ani, faţă de cei care au rămas în viaţă peste 5 ani. Valoarea medie a PAI1$_T$ a fost de 8,38 ori mai mare la pacienţii care au decedat faţă de cei care au supravieţuit peste 5 ani (fig. 4).

În studiul nostru nu s-a observat nici o corelaţie statistic semnificativă între nivelurile uPA$_T$ şi sexul pacienţilor ($p=0,238$), vârsta acestora ($p=0,211$), localizarea tumorii primare ($p=0,027$), date asemănătoare au fost înregistrate şi în cazul PAI1$_T$. deşi valoarea maximă a mediei uPA$_T$ a fost măsurată pentru carcinoamele gingivo-alveolare mandibulare. Localizarea tumorii nu a influenţat semnificativ valorile uPA$_T$ şi PAI1$_T$. S-au comparat valorile uPA$_T$ şi PAI1$_T$ corespunzătoare diferitelor forme clinice de evoluţie (exofitică, endofitică, ulcerativă, ulceroexofitică) la pacienţii lotului. Rezultatele au arătat lipsa corelaţiei dintre valorile uPA$_T$ şi PAI1$_T$ şi formele clinice de evoluţie ($p_{uPAT}=0,242$, $p_{PAI1T}=0,194$).

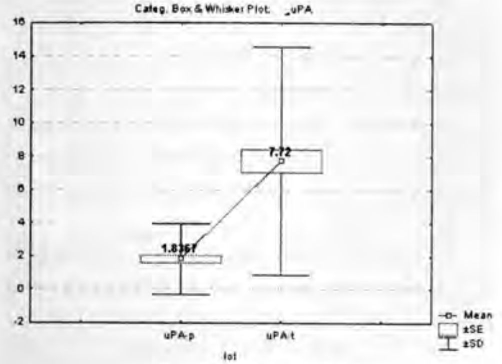


Fig. 1. Valoare uPA

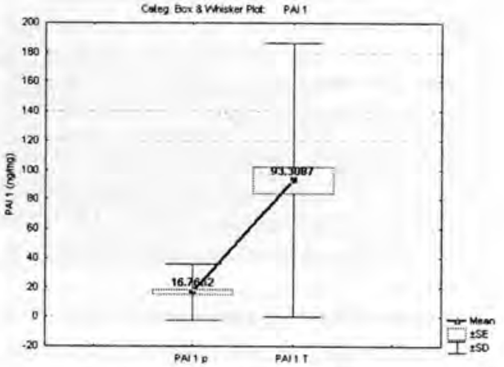


Fig. 2. Valoare PAI

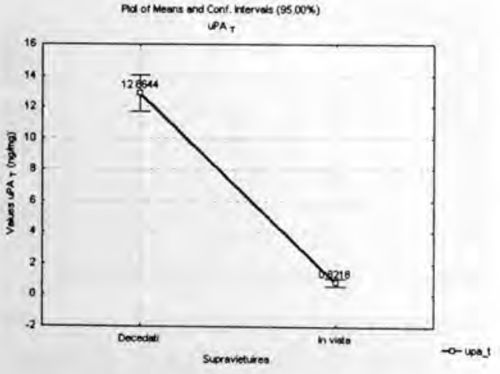


Fig. 3. Relaţia uPA-supravieţuire

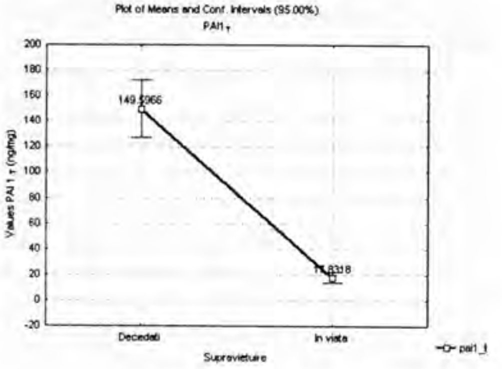


Fig. 4. Relaţia PAI-supravieţuire

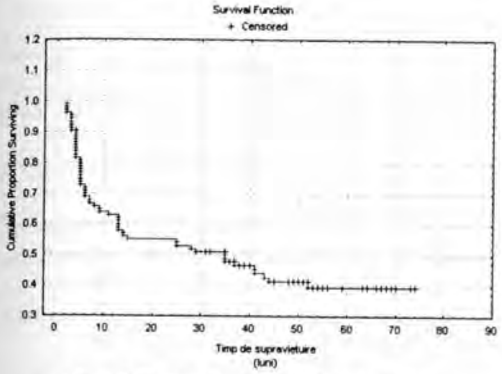


Fig. 5. Supravieţuirea in lotul studiat

Din analiza relaţiei uPA - dimensiunea tumorii (T) s-a observat că nu există corelaţie între cele două variabile (T şi uPA$_T$). Coeficientul de corelaţie calculat a avut valoarea $r=0,180$. Din analiza relaţiei uPA$_T$ - adenopatie metastatică (N) s-a observat că nu există corelaţie între cele două variabile. Valorile calculate ale parametrilor de referinţă $r<0,3$ şi $p<0,05$ au indicat acest aspect. De asemenea nu au existat diferenţe semnificativ statistice între mediile PAI1$_T$ pentru diferitele tipuri de adenopatii (N0, N1, N2, N3).

S-au corelat gradul de diferenţiere histopatologic cu valorile uPA$_T$ şi PAI1$_T$ la lotul studiat şi s-a observat că nu există corelaţie între valorile uPA$_T$ sau PAI1$_T$ şi gradul de diferenţiere histopatologic (G1, G2, G3, G4). Absenţa corelaţiei între valorile uPA, respectiv PAI1 şi dimensiunea tumorii (T), adenopatia metastatică (N), şi gradul de diferenţiere histopatologic (G) demonstrează valoarea celor două proteaze tumorale ca factori independenţi de prognostic în carcinomul scuamocelular al cavităţii orale.

Din lotul de 103 pacienţi, 59(57,28%) au decedat în primii 5 ani, şi 44(42,79%) au supravieţuit peste 5 ani. Analiza Kaplan Meier a arătat grafic curba de supravieţuire a cărei tendinţă spre verticalizare în prima parte arată cea mai mare rată a deceselor în primele 10 luni de la tratament (fig. 5).

Nivelul "cut off level" obţinut prin testul Log Rank a arătat o valoarea de 4,2 ng/mg. prot. corespunzător uPA$_T$ şi de 93,30 ng/mg. prot corespunzător PAI1$_T$. Cut off level a reprezentat punctul de pe curba de supravieţuire Kaplan Meier care a împărţit lotul de pacienţi în două grupe între care a existat o diferenţă semnificativă maximă în raport cu valoarea de interes.

CONCLUZII

Activatorul plasminogenului tip urokinază şi inhibitorul său, se găsesc în cantităţi mai mari în ţesutul tumoral faţă de mucoasa sănătoasă în carcinoamele scuamocelulare ale cavităţii orale.

Nivelul ridicat al uPA şi PAI1 la pacienţii decedaţi faţă de pacienţii care au supravieţuit peste 5 ani conferă acestor proteaze tumorale rolul de factori noi de prognostic în cancerul cavităţii orale. Absenţa corelaţiei între valorile uPA, respectiv PAI1 şi dimensiunea tumorii (T), adenopatia metastatică (N) şi gradul de diferenţiere histopatologic demonstrează valoarea independentă ca factor de prognostic al celor două enzime în cancerul cavităţii orale.

Din analiza comparativă a factorilor de prognostic a rezultat că cei mai importanţi factori de prognostic sunt uPA ($r=0,8720$), şi PAI1 ($r=0,8569$), urmaţi de gradul de diferenţiere histopatologic ($r=0,8050$), dimensiunea tumorii ($r=0,6970$) şi adenopatia metastatică (0,6722).

Propunem utilizarea unor terapii adjuvante şi o monitorizare atentă pentru pacienţii cu carcinoame scuamocelulare ale cavităţii orale care au un nivel mai mare al uPA de 4,2 ng/mg prot. şi de 93,30 ng/mg prot.

BIBLIOGRAFIE

1. Nozaki S, Endo Y, Kawashiri S, Nakagawa K, Yamamoto E, Yonemura Y, Sasaki T. Immunohistochemical localization of a urokinase-type plasminogen activator system in squamous cell carcinoma of the oral cavity : association with mode of invasion and lymph node metastasis. *Oral Oncol* 1998 ; 34 (1) : 58-62.
2. Janicke F, Schmitt M, Hafter R, Hollrieder R. Urokinase-type plasminogen activator is a predictor of early relapse in breast cancer. *Fibrinolysis* 1990 ; 4 : 69-78.
3. Janicke F, Thomssen Ch, Pache L, Schmitt M, Graeff H. UPA and PAI1 as selection criteria for adjuvant chemotherapy in axillary node-negative breast cancer patients. *Prospects in diagnosis and treatment of breast cancer*, 1994, 207-217.
4. Nekarda H, Schmitt M, Ulm K, Wenninger A. Prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI1 in completely resected gastric cancer. *Cancer Res* 1994 ; 54 : 2900-2907.
5. Parolini S, Flagiello D, Cinquetti A, Gozzi R., Cristini S., Up-regulation of urokinase-type plasminogen activator in squamous cell carcinoma of human larynx. *Br J Cancer* 1996 ; 74 : 1168-1174.
6. Shariat SF, Monoski MA, Andrews B, Wheeler TM, Lerner SP, Slawin KM. Association of plasma urokinase-type plasminogen activator and its receptor with clinical outcome in patients undergoing radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. Urol 2003 ; 61 (5) : 1053-1058.
7. Huang G, Nakamura M, Koja S, Nong H. Identification of plasminogen from nasopharyngean carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1990 ; 247 : 374-378.
8. Itaya T, Suzuki K, Takagi I, Motai H, Baba S. Relationship between head and neck squamous cell carcinomas and fibrinolytic factors. *Acta Otolaryngol* 1996 ; Suppl. 525 : 113-119.
9. Teodorescu HN, Kandel A, Jain LC. *Soft-Computing in Human-Related Sciences*. Miami Florida : CRC Press, 1999.

NOUTĂŢI

AUTACOIZII ŞI STATINELE : O NOUĂ STRATEGIE IN CONTROLUL INFLAMAŢIILOR ŞI AL RĂSPUNSURILOR IMUNE

Histamina, PGE_2 şi catecolaminele sunt implicate în reglarea răspunsurilor imunologice înnăscute sau dobândite. Autorii descriu în articolul prezentat unul din mecanismele de acţiune comune acestor agonişti şi reglarea expresiei moleculelor co-stimulatoare de adeziune, de tipul ICAM-1 şi antigenii B7, pe monocite/macrofage. Subtipurile de receptori specifici implicate în acţiunea fiecărui agonist au fost H_2 pentru histamină, EP_2/EP_4 pentru PGE_2 şi β_2 pentru catecolamine şi care au fost cuplate cu adenilat-ciclaza via proteinei G_s. În urma reglării expresiei moleculelor co-stimulatoare, autorii au constatat o modulare a producţiei consecutive de citokine, mediată prin interacţiuni intercelulare, sub acţiunea diverşilor stimuli. Histamina este sintetizată în monocite şi în celulele T, prin inducţia histidin-decarboxilazei. Histamina inductibilă are o dinamică diferită de cea a histaminei stocată în mastocite şi în bazofile. De asemenea, noradrenalina pare a fi sintetizată în limfocite. Astfel, celulele imunitare pot produce histamină, prostaglandine şi noradrenalină, modulând interacţiunea intercelulară dintre monocite şi alte celule. Unii dintre inhibitorii HMG-CoA-reductazei se pot lega pe substraturile de fixare a LFA-1 pe ICAM-1, diminuându-se astfel interacţiunea mediată de ICAM-1/LFA-1. Controlul interacţiunii mediate de moleculele co-stimulatoare poate reprezenta o alternativă viabilă în reglarea răspunsurilor imunologice şi inflamatoare (Nishibori M, Takahashi HK, Mori S. The regulation of ICAM-1 and LFA-1 interaction by autacoids and statins : a novel strategy for controlling inflammation and immune responses. *J Pharmacol Sci* 2003 ; 92 (1) : 7-12).

Odette Rogut

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 1

ASCUS DE TIP METAPLAZIC. CORELAŢII CITO-HISTOPATOLOGICE

S. Teleman[1], Cristina Anton[2], Demetra Socolov[2], Carmen Ungureanu[1], M. Danciu[1], Maria Sultana Mihailovici[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Morfopatologie
2 Clinica a IV-a Obstetrică Ginecologie

ASCUS OF METAPLASTIC TYPE. CYTO-HISTOPATHOLOGICAL CORRELATIONS (Abstract) : We evaluated the cytopathological changes and the prognostic significance of atypical squamous metaplastic cells in cervical smears. 50 ASCUS cases were divided in two groups : 25 cases in different settings and 25 of metaplastic type. All cases were re-evaluated after 6 months and when necessary, verified by biopsy. The second cytological diagnosis was : group I - 13 normal, 2 LSIL, 40 ASCUS ; group II - 6 normal, 2 LSIL, 2 HSIL and 15 ASCUS. The HPV was positive in 5 cases in group I and in 9 cases in group II. In ASCUS persistent cases the biopsy revealed : in group I - 3 CIN 1 and 1 CIN 2 cases ; in group II - 1 CIN 1, 2 CIN II, 2 CIN III and one case of microinvasive carcinoma. In conclusion, atypical metaplastic cells are more frequently involved in serious cervical lesions. **Key words** : ASCUS, SIL, CIN, METAPLASTIC

Identificarea pe frotiul cervico-vaginal a celulelor scuamoase care prezintă atipii mai accentuate decât cele de cauză inflamatorie sau reactivă, dar care nu îndeplinesc suficiente criterii pentru un diagnostic de leziune neoplazică intraepitelială (de grad redus - LSIL sau de grad înalt - HSIL) sau invazivă, determină plasarea cazului respectiv în categoria diagnostică ASCUS (celule scuamoase atipice cu semnificaţie incertă) (1,2,3,4,5,6,7,8). Astfel de atipii pot fi constatate în condiţii diverse : modificări inflamatorii şi reactive, celule mature, atrofie, metaplazie scuamoasă. Ultimile recomandări ale comitetului Bethesda II (9) sunt de a renunţa la subclasificarea în continuare a acestei categorii în ASCUS (probabil reactiv), ASCUS (fără alte specificări) şi ASCUS (probabil SIL), rămânând doar două categorii : ASCUS (fără alte specificări) şi ASCUS (probabil HSIL).

Datorită procentului ridicat de leziuni intraepiteliale scuamoase (SIL), se impune urmărirea atentă a tuturor cazurilor de ASCUS (10,11).

Obiectivul acestui studiu este de a evalua modificările citopatologice şi semnificaţia prognostică a metaplaziei scuamoase atipice, în corelaţie cu tiparea HPV (virusul papiloma uman) şi aspectele histopatologice.

MATERIAL ŞI METODĂ

Din cazuistica pe un an de zile (2001-2002) a Laboratorului de citopatologie din cadrul Ambulatorului Spitalului Sfântu Spiridon din Iaşi, în colaborare cu Clinica a II a Obstetrică Ginecologie, au fost selectate 50 de cazuri cu diagnosticul ASCUS. Acestea au format două grupuri :

- grupul I : 25 de cazuri cu diagnosticul de ASCUS în contexte diferite, inflamator-reactiv, atrofie (fig. 1, 2) ;
- grupul II : 25 de cazuri ASCUS de

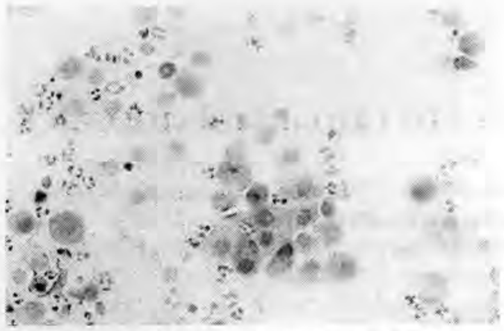


Fig. 1. ASCUS pe fond atrofic (PAPx100)

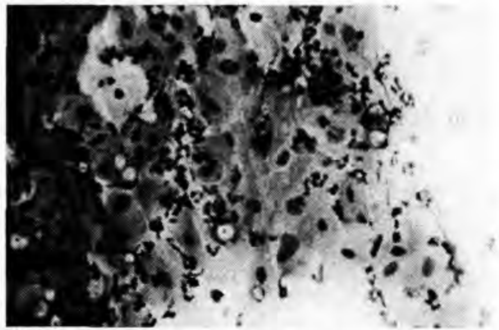


Fig. 2. ASCUS pe fond inflamator (PAPx100)

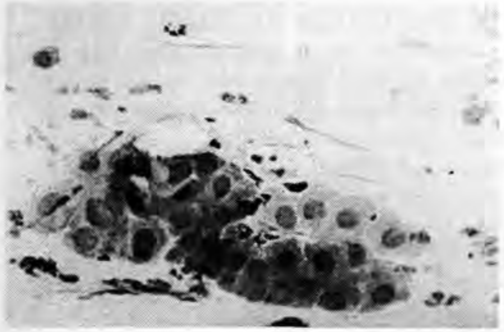


Fig. 3. ASCUS de tip metaplazic (PAPx100)

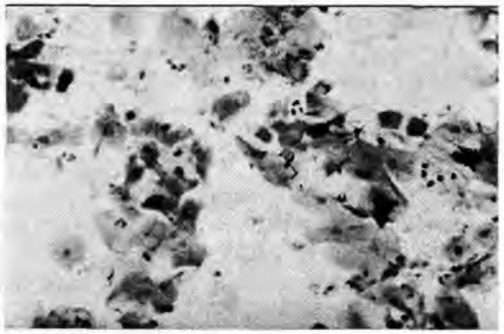


Fig. 4. LSIL şi parakeratoză (PAPx50)

tip metaplazic scuamos (fig. 3).

Pacientele au avut vârste cuprinse între 25 - 48 de ani (media de vârstă fiind de 38 de ani).

Frotiurile au fost recoltate cu periuţe Cyto-brush şi prin conţinutul de celule endocervicale şi din zona de tranziţie au fost etichetate drept satisfăcătoare pentru diagnostic.

În vederea examinării lor, s-a realizat coloraţia Papanicolaou, iar rezultatele au fost raportate conform sistemului Bethesda.

Criteriile utilizate pentru încadrarea diagnosticului în categoria ASCUS, au fost cele recomandate de comitetul Bethesda II (9):

- mărirea volumului nuclear de 2,5-3 ori comparativ cu nucleul unei celule intermediare normale, cu o uşoară creştere a raportului nucleo-citoplasmatic;
- uşoare neregularităţi ale conturului nuclear;
- variaţii ale dimensiunilor şi formei nucleilor, nuclei dubli;
- uşoară hipercromazie, cromatină uniform distribuită.

Toate cazurile au fost re-evaluate, printr-un al doilea examen citologic, într-un interval de 6 luni. În situaţia persistenţei atipiilor s-a recomandat verificarea bioptică.

Prezenţa infecţiei cu virusul HPV a fost determinată într-un alt laborator prin tehnica reacţiei polimerazei în lanţ PCR), pentru tipuri virale cu risc scăzut (LR-HPV) şi cu risc înalt (HR-HPV).

REZULTATE

A doua examinare citologică a avut următoarele rezultate:

- în grupul I, 13 cazuri au revenit la aspecte citologice normale, în două cazuri diagnosticul a fost modificat la LSIL, iar în 10 cazuri s-a menţinut diagnosticul ASCUS;
- în grupul II, 6 cazuri au revenit la aspecte citologice normale, în 4 cazuri diagnosticul a fost modificat la SIL (2 LSIL şi 2 HSIL) şi în 15 cazuri s-a menţinut diagnosticul ASCUS (60%).

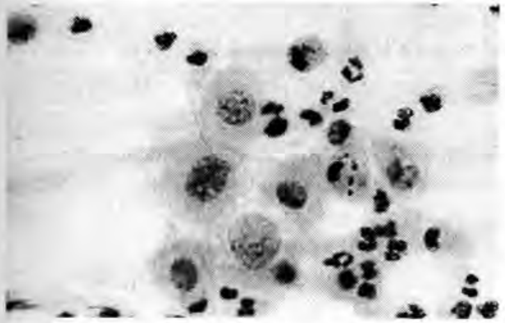


Fig. 5. HSIL (PAPx100)

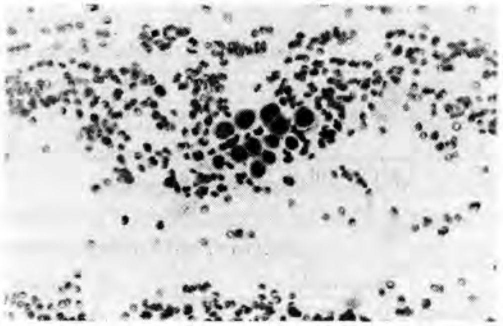


Fig. 6. HSIL - carcinom in situ (PAPx50)

În figurile 4, 5 şi 6 sunt prezentate aspecte caracteristice care au permis diagnosticul citologic de LSIL şi respectiv HSIL.

Tiparea HPV pentru tipuri virale cu risc scăzut (LR-HPV 6 şi 11) şi cu risc înalt (HR-HPV 16 şi 18) a identificat în primul grup 4 cazuri LR-HPV şi un caz HR-HPV positive, iar în grupul al doilea, 2 cazuri LR-HPV şi respective 6 cazuri HR-HPV positive (tab. I şi II).

Examenul histopatologic a confirmat toate cazurile în care diagnosticul a fost modificat la cel de leziune intraepitelială. În cazurile în care diagnosticul ASCUS a fost menţinut şi la a doua examinare citologică, biopsia cervicală a relevant în primul grup trei cazuri CIN I (neoplazie intraepitelială cervicală) - infecţie HPV şi un caz CIN II, iar în grupul al doilea, 1 caz CIN I, 2 cazuri CIN II, 2 cazuri CIN III (displazie severă, carcinom in situ) şi un caz de carcinom scuamo-celular microinvaziv care afecta endocervixul.

DISCUŢII

Diagnosticul ASCUS reprezintă o problemă atât pentru medicul citopatolog, cât şi pentru clinician. Din acest motiv, dar şi deoarece de cele mai multe ori nu ascunde leziuni cervicale grave, comitetul Bethesda II recomandă renunţarea la categoria „ASCUS (atipii probabil reactive) şi menţinerea categoriilor: ASCUS-NOS (fără alte specificări, "not otherwise specified") şi ASCUS-H (atipii probabil în cadrul unei leziuni intraepiteliale de grad înalt).

În seria noastră, în primul grup de diagnostic (ASCUS probabil reactiv pe celule mature, atrofie sau epiteliu de regenerare), reevaluarea citologică a modificat diagnosticul în LSIL (CIN I) în două cazuri, iar examenul histopatologic al cazurilor de ASCUS persistent a mai permis încadrarea a încă 3 cazuri ca CIN I şi un caz CIN II (4 cazuri LR-HPV şi un caz HR-HPV positive). În grupul al doilea, reevaluarea citologică a schimbat diagnosticul la două cazuri în LSIL şi la alte două în HSIL, iar examenul histopatologic a mai condus la modificarea diagnosticului în 3 cazuri la LSIL - CIN I (2 cazuri LR-HPV positive), în 2 cazuri la HSIL - CIN II, în alte două cazuri la HSIL - CIN III, iar într-un caz neoplazia era microinvazivă. Dintre acestea, 6 cazuri au fost HR-HPV pozitive.

Se remarcă numărul mult mai mare de leziuni intraepiteliale de grad înalt şi chiar prezenţa invaziei în grupul al doilea de diagnostic, comparativ cu primul grup. De asemenea, prezenţa infecţiei HPV (deseori cu tipuri de risc înalt) este mult mai frecventă.

Celulele de tip metaplazic scuamos cu diferite grade de maturare sunt frecvent

TABELUL I

Diagnosticul citologic revizuit şi tiparea HPV în grupul I

Diagnostic	Nr. cazuri	LR-HPV	HR-HPV
Revenire la normal	13 (52%)		
LSIL	2 (8%)	2	
ASCUS persistent	10 (40%	2	1

TABELUL II

Diagnosticul citologic revizuit şi tiparea HPV în grupul II

Diagnostic	Nr. cazuri	LR-HPV	HR-HPV
Revenire la normal	6 (24%)		
LSIL	2 (8%)	1	1
HSIL	2 (8%)		2
ASCUS persistent	15 (60%)	2	3

întâlnite în frotiurile cervico-vaginale. Când acestea prezintă atipii nucleare şi în special când sunt imature, diferenţierea faţă de o leziune intraepitelială poate fi dificilă pentru un citopatolog fără experienţă. Dacă modificările pot fi corelate cu procese inflamatorii sau alte cauze obiective, cazul nu trebuiesă ridice probleme şi nu trebuie urmărit (12). Când însă nu există un suport care să explice atipiile, iar acestea nu sunt convingătoare pentru o leziune, cazul trebuie etichetat ASCUS. Chiar celulele de metaplazie scuamoasă matură cu atipii pot ridica probleme, dar atitudinea este conservativă, de urmărire citologică a cazului (Gupta 2001). Şi alte studii remarcă faptul că frecvent, cazurile ASCUS prezintă la examenul histopatologic leziuni CIN şi că celulele metaplazice scuamoase imature, pot atrage atenţia asupra unei leziuni intraepiteliale de grad înalt (CIN II, III) (13).

Reexaminarea tuturor frotiurilor a permis distingerea câtorva aspecte importante care trebuie atent evaluate pentru un diagnostic citologic corect:

- aprecierea gradului de maturitate celulară;
- identificarea modificărilor dimensiunii şi conturului nuclear;
- examinarea structurii cromatiniene; hipercromazia;
- modificările raportului nucleo-citoplasmatic.

Alte studii (Morin 14) au identificat atipiile nucleare moderate şi spaţiile clare perinucleare ca factori de predicţie pentru leziuni CIN, iar prezenţa asociată a acestora împreună cu hipercromazia şi creşterea volumului nuclear în celulele metaplazice scuamoase imature, frecvent asociată cu leziuni de grad înalt (CIN I şi CIN II).

Deoarece LSIL retrocedează spontan în mod frecvent, iar modificările citopatologice sunt deseori reduse, nespecifice, diagnosticul de "ASCUS -probabil LSIL" ar trebui eludat, aceste cazuri fiind etichetate fie direct LSIL, fie "ASCUS-fără specificări". În situaţia însă, în care modificările citologice, dificil de interpretat, la limită, ar putea fi în cadrul unei leziuni intraepiteliale de grad înalt (HSIL), acest aspect trebuie precizat sub diagnosticul de ASCUS-H (atipii cu semnificaţie incertă, posibil HSIL). În acest mod, clinicianul va primi informaţia importantă că în cazul respectiv atitudinea trebuie să fie mai atentă, de reevaluare citologică sau chiar de indicare a examenului colposcopic şi eventual bioptic. (11,13).

CONCLUZII

Există o frecvenţă înaltă a infecţiei HPV în cazurile ASCUS; raportat la primul diagnostic ASCUS, noi am găsit 5/25 (20%) şi 9/25 (36%) cazuri positive în primul şi respectiv al doilea grup de diagnostic, un procent important a fost reprezentat de tipurile cu risc crescut (HR-HPV.

Diagnosticul ASCUS ascunde frecvent o leziune mai severă: s-au identificat 6 cazuri SIL (24%) în primul grup şi 10 (40%) în cel de-al doilea.

Comparativ cu ASCUS pe celule mature sau de tip atrofic, celulele de metaplazie scuamoasă atipică sunt mai frecvent implicate în leziuni cervicale severe.

Frotiurile diagnosticate ASCUS de tip metaplazic trebuie examinate cu multă atenţie, iar pacientele rechemate pentru control citologic; în situaţia în care atipiile sunt persistente, cazul va fi evaluat colposcopic şi / sau bioptic.

BIBLIOGRAFIE

1. *** The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnosis. *Acta Cytol* 1993; 37: 115-124.
2. Abu-Jawdeh GM, Trawinski G, Nang HH. Histocytological study of squamous atypia on pap smears. *Mod Pathol* 1994; 7: 920-924.
3. Auger M, Charboneau M, Arseneau J. Atypical squamous cells of undetermined significance: a cytohistologic study of 52 cases. *Acta Cytol* 1997; 41: 1671-1676.
4. Boerner SL, Katz RL. On the origins of "atypical squamous cells of undetermined significance: the evolution of a diagnostic term. *Adv Anat Pathol* 1997; 4: 221-232.
5. Davey DD, Nielsen ML, Naryshkim S, Robb JA, Cohen T, Kline T. Atypical squamous cells of undetermined significance: current laboratory practices of participants in the College of American Pathologists Laboratory comparison program in cervicovaginal cytology. *Arch Pathol Lab Med* 1996; 120: 440-444.
6. Lindheim SR, Smith-Nguyen G. Aggressive evaluations for atypical squamous cells in Papanicolaou smears. *J Reprod Med* 1990; 35: 971-973.
7. Malik SN, Wilkinson EJ, Drew PA, Bennet BB, Hardt NS. Do qualifiers of ASCUS distinguish between low and high-risk patients? *Acta Cytol* 1999; 43: 376-380.
8. Melamed MR, Flehnger BJ. Non-diagnostic squamous atypia in cervico-vaginal cytology as a risk factor for early neoplasia. *Acta Cytol* 1976; 20: 108-110.
9. *** The Bethesda System 2001 Workshop. National Cancer Institute, Natcher Center, Apr 30-May 2, 2001.
10. Changchien CC, Lin H, Eng HL, Chang WK. Clinical implication of atypical squamous cells of undetermined significance with or without favoring high-grade squamous intraepithelial lesion on cervical smears. *Changgeng Yi Za Zhi* 1999; 22 (4): 579-585.
11. Lousuebsakul V, Knutsen SMF, Gram IT, Akin MRM. Clinical impact of atypical squamous cells of undetermined significance. *Acta Cytol* 2000; 44: 23-30.
12. Patten SE jr. Benign Proliferative Reactions and Squamous Atypia of the Uterine Cervix. In: *Compendium on Diagnostic Cytology. Tutorials of Cytology*. 7th ed. Chicago: 1992.
13. Dvorak KA, Finnemore M, Maksem JA. Histology correlation with atypical cells of undetermined significance (ASCUS) and low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) cytology diagnoses: An argument to ensure ASCUS follow-up that is as aggressive as that for LSIL. *Diagn Cytopathol* 1999; 21 (4): 292-295.
14. Morin C et al. Cytologic predictors of cervical intraepithelial neoplasia in women with ASCUS Pap smear. *Acta Cytol* 2000; 44 (4): 576-586.

EVOLUŢIA SPECTRULUI ETIOLOGIC AL HEMORAGIILOR DIGESTIVE INFERIOARE (HDI)

Roxana Doboşeru, V.L. Drug, Doina Azoicăi, Dana Mitrica, Cătălina Mihai, Iuliana Taraşi, Ingrid Popa, Cristina Cijevschi-Prelipcean, C. Stanciu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie

THE CHANGING SPECTRUM OF LOWER GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGES (Abstract): Lower gastrointestinal haemorrhage (LGH) is a frequent reason for medical referral. It has an annual incidence ranging between 17 and 20.5 cases per 100.000 adults and represents 20-30% of all gastrointestinal haemorrhages. Objective: To evaluate the evolution of the etiologic spectrum of lower gastrointestinal bleeding. Methods: All the files of patients with lower gastrointestinal bleeding admitted in our unit between 1990 and 2001 were reviewed retrospectively. The annual admission and annual admission rates for each disease (disease/ total LGH in a specific year) were analysed using linear regression. Results: We identified 2565 patients with LGH (mean age 50.8±8.7 years, 1338 (52%) men and 1227 (48%) women). The annual number of patients had a linear increase ($p<0.05$) from 103 in 1990 to 399 in 2001. The mean age of the patients increased linearly from 48.5 to 53 years ($p<0.05$). The annual rate for some specific diseases has changed over time. There was a trend of increase for the colorectal cancer and polyps, which reach statistical significance for diverticular disease and haemorrhoids ($p<0.05$). While the annual incidence for ulcerative colitis remained constant the annual rates decrease. For Crohn disease, angiodysplasia and radiation colitis no changes was found. **Key words**: LOWER GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE, COLORECTAL CANCER, POLYPS

Hemoragia digestivă inferioară (HDI) definită ca fiind o sângerare cu sediu distal de ligamentul lui Treitz, având deci un sediu localizat la nivelul intestinului subţire sau colo-rectal reprezintă o problemă curentă în practica medicală gastroenterologică. Incidenţa sa anuală variază între 20,5 şi 27 la 100.000 de adulţi (1). Această incidenţă reprezintă doar a cincea parte din incidenţa hemoragiilor digestive superioare (HDS) (1,2).

Spectrul severităţii HDI este deosebit de variat întinzându-se de la rectoragia minimă pînă la sângerarea masivă cu şoc hemoragic. Spre deosebire totuşi de HDS, hemoragia digestivă inferioară este în general benignă, necesitând rareori transfuzii, şi deseori (80-85%) cedând spontan (2), rata mortalităţii fiind sub 1%.

Cauzele HDI sunt multiple şi variate, având evident impact prognostic diferit. Astfel, dintre cauze se citează: neoplasmul recto-colic, bolile inflamatorii intestinale, boala hemoroidală, diverticuloza, angiodisplazia, anti-inflamatoriile non-steroidiene, colita ischemică, precum şi cauze mai rare precum: ulcerul solitar rectal, hipertensiunea portală, endometrioza (2,3). Diagnosticul etiologic al HDI beneficiază de aportul esenţial al colonoscopiei, precum şi în cazuri selectate de aportul scintigrafiei cu hematii marcate, al angiografiei şi clismei baritate, precum şi mai nou de al capsulei endoscopice (4,5,6).

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a constat din analiza retrospectivă a documentelor medicale a tuturor bolnavilor cu hemoragie digestivă inferioară (rectoragie) internaţi în Clinica a II-a Medicală Gastroenterologie din Iaşi în perioada 1990-2001. Evoluţia etiologiei HDI este prezentată ca număr anual de internări corespunzătoare fiecărei etiologii precum şi frecvenţa anuală raportată la numărul total anual de bolnavi internaţi cu HDI (rectoragii). Interpretarea statistică a datelor s-a efectuat cu ajutorul programului de statistică Excel (Windows). Analiza statistică a dinamicii etiologice s-a efectuat utilizând metoda regresiei liniare.

REZULTATE

În perioada 1990 - 2001 în Clinica II Medicală s-au internat 2565 de bolnavi cu hemoragie digestivă inferioară (rectoragii). Numărul total al bolnavilor care s-au prezentat pentru HDI a crescut liniar ascendent ($p<0,05$) de la 103 în 1990 la 399 în 2001 (fig. 1).

Vârsta medie a bolnavilor a fost de 50,8 +/- 6,7 ani, ea prezentând o tendinţă liniar ascendentă de la 48,5 ani în 1990 la 53 ani în 2001 ($p<0,05$) (fig. 2). Distribuţia pe sexe a bolnavilor cu HDI a arătat o uşoară predominanţă masculină: 1338 (52%) bărbaţi şi 1227 (48%) femei, fără ca aceasta să se modifice semnificativ în această perioadă.

Anemia a fost prezentă la momentul diagnosticului la o minoritate din bolnavi: 787 (30,6%).

În vederea stabilirii diagnosticului etiologic s-au utilizat, de la caz la caz, în funcţie de disponibilitate, investigaţii endoscopice (rectoscopie, colonoscopie completată la nevoie de endobiopsie sau polipectomie) sau radiologice (clisma baritată). O parte din bolnavi au necesitat ambele tipuri de explorări (endoscopice şi radiologice) Această necesitate a apărut în contextul în care s-au a evidenţiat leziuni ce au necesitat a fi biopsiate (clisma baritată) sau investigarea primară a fost incompletă (colonoscopie). Concomitent cu investigarea endoscopică s-au prelevat 626 biopsii, 499 în timpul rectoscopiei, 127 în timpul colonoscopiei şi s-au efectuat polipectomii în 63 din cele 514 de colonoscopii efectuate.

În urma investigaţiilor efectuate s-au stabilit următoarele etiologii ale HDI prezente la pacienţii luaţi în studiu (fig. 3).

În privinţa spectrului etiologic, proporţia anuală s-a modificat pe parcursul acestor 12 ani.

În perioada analizată s-au diagnosticat 448 neoplasme, incidenţa fiind de 6 ori mai mare în 2001 (61 cazuri) faţă de numai 10 cazuri în 1990 (fig. 4). Raportat la numărul de pacienţi cu HDI corespunzătoare anului

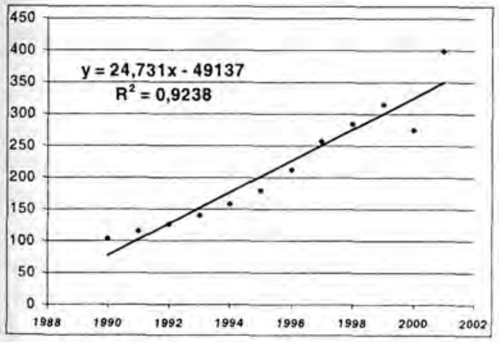


Fig. 1. Distribuţia bolnavilor cu HDI în funcţie de anul prezentării

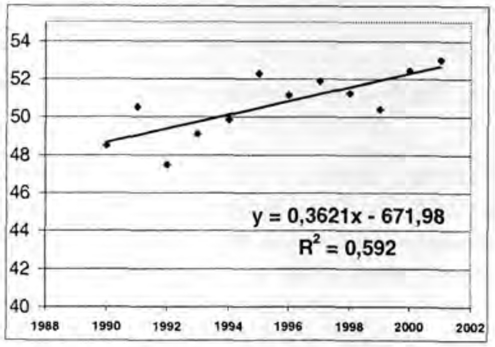


Fig. 2. Evoluţia vârstei medii la bolnavii cu HDI

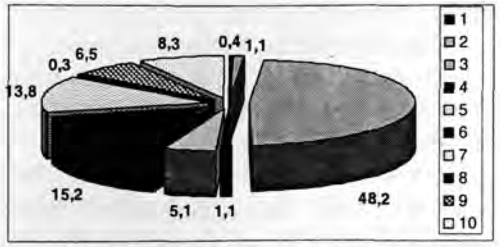


Fig. 3. Etiologia HDI. 1-etiologie neprecizată ; 2-angiodisplazie, 3-boala hemoroidală ; 4-colita nespecifică ; 5-neoplasm colonic ; 6-boala Crohn ; 7-RCUH ; 8-rectita radică ; 9-polipi colonicio ; 10-diverticuli colonici

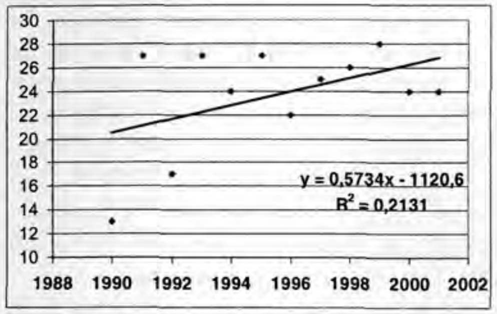


Fig. 5. Evoluţia anuală a ponderii neoplasmului colonic şi a polipilor din totalul HDI

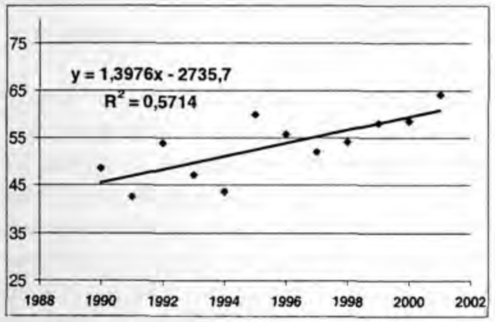


Fig. 7. Evoluţia anuală a ponderii bolii hemoroidale din totalul HDI

respectiv, creşterea este de la 0,09 în 1990 la 0,15 în 2001. Polipii colonici au fost prezenţi la 190 pacienţi cu HDI, în 40 din cazuri practicându-se polipectomia endoscopică. Pe ansamblu, neoplasmul colorectal şi polipi colonici tind să fie o cauză din ce în ce mai frecvent întâlnită în rândul bolnavilor cu HDI (fig. 5).

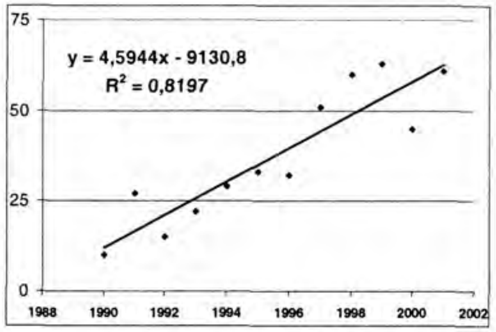


Fig. 4. Incidenţa anuală a cancerului colorectal

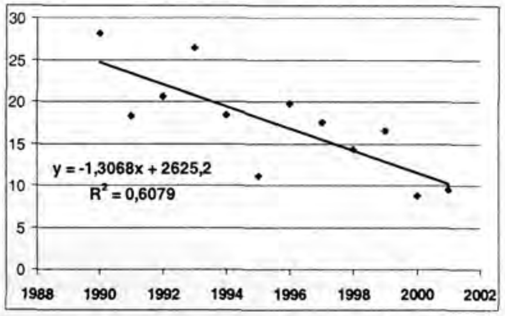


Fig. 6. Evoluţia anuală a ponderii RCUH din totalul HDI

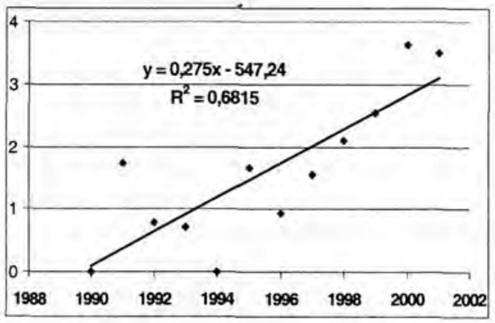


Fig. 6. Evoluţia anuală a ponderii diverticulilor colonici din totalul HDI

Rectocolita ulcero-hemoragică prezintă o incidenţă uşor crescătoare, între 1990-2001 înregistrându-se în total 404 de cazuri. Ponderea RCUH în rândul bolnavilor cu HDI are însă o evoluţie inversă, ilustrată în figura 6. În perioada 1990-2001 s-a diagnosticat un număr mic de bolnavi cu boală Crohn (33), fără să se evidenţieze modificări evidente în incidenţă.

Boala hemoroidală este afecţiunea cea mai frecventă în populaţia investigată şi prezintă o evoluţie crescătoare în perioada celor 12 ani luaţi în studiu (fig. 7). La bolnavii cu HDI, diverticulii colonici au fost prezenţi în 51 de cazuri (fig. 8), o creştere constantă observându-se în ultima perioadă (1996-2001). Colita nespecifică, angiodisplazia şi rectita radică au o incidenţă scăzută la populaţia investigată, înregistrându-se 32, 12 şi respectiv 9 cazuri.

DISCUŢII

În perioada de 12 ani luată în studiu (1990-2001) un număr din ce în ce mai mare de bolnavi cu hemoragie digestivă inferioară s-au prezentat pentru a fi investigaţi în clinica de gastroenterologie din Iaşi. Acest lucru poate fi în legătură cu adresabilitatea crescută de care se bucură aceşti bolnavi, având în vedere implicaţiile diagnostice, dar ar putea să ascundă şi o creştere reală a acestei patologii.

Vârsta medie de prezentare la medic este în jur de 50 de ani, studiul evidenţiind o creştere moderată a vîrstei celor ce se prezintă pentru HDI explicată poate prin procesul general de îmbătrînire a populaţiei. Cele două sexe sunt reprezentate practic în mod egal în rîndul acestor bolnavi, acest factor neinfluenţînd prezentarea bolnavilor.

Bolnavii cu neoplasm colonic şi polipi colonici sînt din ce în ce mai frecvenţi în rîndul bolnavilor cu HDI. Acest aspect este îngrijorător datorită implicaţiilor prognostice şi îndeamnă la precauţie şi bilanţ investigaţional complet în faţa unui pacient în vârstă sau care este dintr-o populaţie cu risc crescut. De asemenea, îndeamnă la dezvoltarea unui program naţional de sreening a cancerului colorectal, în aceeaşi măsură în care există în Europa occidentală şi America.

Bolile inflamatorii cronice intestinale: rectocolita ulcero-hemoragică şi boala Crohn sunt relativ rare în rândul bolnavilor cu HDI şi nu par încă să crească ca frecvenţă.

Boala hemoroidală este de departe cea mai freventă cauză de HDI, dar din fericire este o cauză cu un prognostic benign, deşi simptomatologia poate fi zgomotoasă. Boala diverticulară colonică este entitatea cu creşterea cea mai evidentă în ultimii ani, fenomenul de îmbătrânire a populaţiei fiind probabil una dintre explicaţiile cele mai la îndemână.

CONCLUZII

Procesul de îmbătrânire a populaţiei pare să modifice spectrul etiologic al bolilor care se prezintă cu HDI. Creşterea frecvenţei de prezentare a bolnavilor cu cancer colorectal şi al polipilor colonici reprezintă un argument în plus pentru dezvoltarea unui program naţional de screening al cancerului colorectal.

BIBLIOGRAFIE

1. Longstreth GF. Epidemiology and outcome of patients hospitalised with acute lower gastrointestinal haemorrhage : a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1997 ; 92 : 419-424.
2. Zuckerman G, Prakash C. Acute Lower Intestinal Bleeding. *Gastrointestinal Endoscopy* 1999 ; 49 (2) : 229-235.
3. Enns R. Acute lower gastrointestinal bleeding. part 2. *Can J Gastroenterol* 2000 ; 15 (8) : 517-521.
4. Jensen DM, Machicado GA. Colonoscopy for diagnosis and treatment of severe lower gastrointestinal bleeding : routine outcomes and cost analysis. *Gastroenterol Endosc Clin North Am* 1997 ; 7 : 477-498.
5. Vernava AM, Moore BA, Longo WE, Johnson FE. Lower gastrointestinal bleeding. *Dis Colon Rectum* 1997 ; 31 : 764-769.
6. Gong F, Swain P, Mills T. Wireless Endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2000 ; 51 (6) : 725-729.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 1

CANCER EVOLUTION ASSESSMENT USING ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS

Cipriana Ştefanescu[1], L.V. Boiculese[2], V. Rusu[1], Mihaela Costin[3], D. Hountis[1], Elena Muşat[4]
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine
1 Biophysics and Nuclear Medicine Department
2 Medical Informatics Department
4 Oncology Department
3 Theoretic Informatics Institute Iaşi

CANCER EVOLUTION ASSESSMENT USING ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS (Abstract): Artificial Neural Networks have demonstrated good utility to establish disease prognostic, if there are correctly trained. Our aim was to realize Artificial Neural Networks in different cancer types, to evaluate time survival. For the beginning this was applied for breast cancer. The conclusion is that the homogeneity of data entrance sets, the number, and their coding in relation with their importance for cancer prognostic are decisive for the results of the trained ANN. These results can be useful in the physician clinical decision. **Key words**: ARTIFICIAL NEURAL NETWORK, CANCER PROGNOSTIC, BREAST CANCER

Cancer is one of the most difficult disease to be assessed in its evolution. A problem often faced for the clinical physician is how to reach a conclusion about the patient prognosis, when presented with complex and sometimes contradictory data. Different standard mechanistic or statistical models (1,2,3) have been tried to be used for the practical help of the physician, particularly for the oncologist and for the benefice of cancer study and, finally, of the patients. Artificial Neural Network (ANN) proved to be a form of artificial intelligence which can be learned to "think" mostly like the human brain, with the advantage of the possibility to easily compare large sets of clinical and laboratory data (1,4), even in the case of the complex diagnostic of cancer. Like in the case of real neurons (fig. 1) there must be given entrance date in order to have a result variant.

If such studies are numerous in the world (5,6,7), it is not the same situation in our country, were the number of ANN applications for the oncological pathology is not so large.

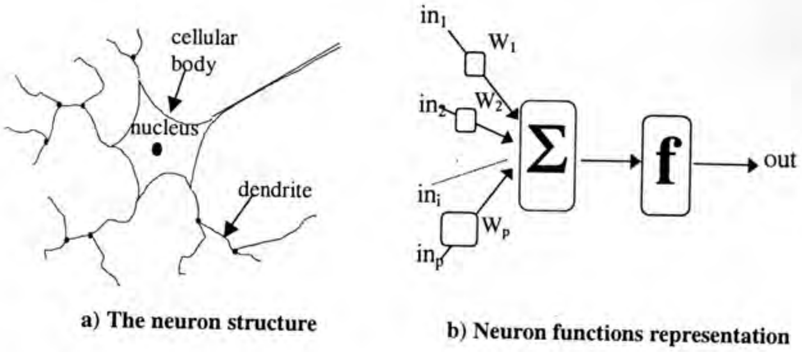
MATERIAL AND METHODS

The data used in this study were taken from the St. Spiridon Hospital Clinic of Oncology (Iaşi). All patients were women; the mean age was 53 years (between 27 and 79 years).

Two patient sets were realized: a training patients set and a validation one. The training group was used to construct prognostic models, and the validation set was used to test the ability of the resulting models to generalize to an independent set of patients. From the 100 patients examined 50 represented the training set for the developed ANN (knowing their evolution: survival or death).

The searched parameters were:

- age
- clinical stage



a) The neuron structure

b) Neuron functions representation

Fig. 1. Biological neuron (a) and its modeling (b), in ANN construction

TABLE I
Therapy parameters codification

Chemo-therapy :	*Episodes number*	
	- without	0
	- 1-6 episodes	1
	- more than 6 eps.	2
	Types	
	- CMF	1
	- CAF	2
	- (CA+CMF) or (CAF+CMF)	3
	- others (*Taxol, Genzar*)	4
	Time	
	- before surgery	1
	- after surgery	2
Hormono-therapy :	without	0
	Ovarectomy	1
	Tamoxifen	2
	Aminoglutetimid	3
Radio-therapy :	without	0
	Fields number	
	- one	1
	- three	2
	dose/breast	
	- less than 50Gy/breast	1
	- 50Gy	2
	- more than 50 Gy/breast	3
	dose/node	
	- less than 44	1
	- 44 - 46	2
	- more than 46	3
	Time	
	- before surgery	1
	- after surgery	2

Abrev.: (C) = cyclophosphamide; (M) = methotrexate; (F) = phosphorubicin; (A) = adriamycin; (CAF) = ciclofosfamide+ adriamicine + fosforubicin; (CMF)= cyclophosphamide + methotrexate + phosphorubicin

- histological stage
- TNM classification
- treatment (surgery, radiotherapy, chemotherapy, hormonal therapy)
- cellular growth.

In the first step the parameter results were ordered. For example age was ranged as follows:

- lower than 30: called 1
- between 30 and 45: called 2
- higher than 45 years: called 3.

In the second step a binary codification was done, as follows:

- parameter present: 1
- parameter absent: 0.

The final computer codification was: 0 - absence, 1 - presence; 2 - double value.

The coded parameters are presented in the table I.

Neural Network design

We have used an ANN model constructed on a three layer diagram.

The input layer is directly related with the input variables. The hidden layer contains nods correlated with the inputs and the outputs layer but not directly related with the inputs variable and the final prognostic value. The output layer correspond to the information processing result (2,8).

The use of the ANN to perform survival analysis (coding of time as a prognostic

TABLE II

Diagnostic parameter codification

Parameter	Classification	Codification
Age	<30 years	1
	30-45 years	2
	>45 years	3
Clinical Stage	I	1
	II	2
	III	3
	IV	4
Surgery	Without	0
	Partially	1
	Radical	2
Nodes surgery	Without	0
	With	1
Histological stage	Multifocal CIS	1
	Ductal invasive	2
	Lobular invasive	3
	Intraductal invasive	4
	Mixt	5
	Others	6
Cellular growth	G1	1
	G2	2
	G3	3
Primary tumor diameter (T)	T1	1
	T2	2
	T3	3
	T4	4
Number of nodes	N0	0
	N1	1
	N2	2
	N3	3
Metastases	Mo	1
	M1	2
	Mx	3
Survival	until 1 year	1
	1 - 3 years	2
	3 - 5 years	3
	more than 5 years	4

variable) on censored survival data have been proceeds in some distinct stages:

1 Data examination, transformation and codification; in our case the prognostic variables were: age, clinical staging, treatment (type of surgery, chemo-therapy, hormonal therapy, radiotherapy, histological classification, growth, tumor dimensions, presence, number and type of metastases).

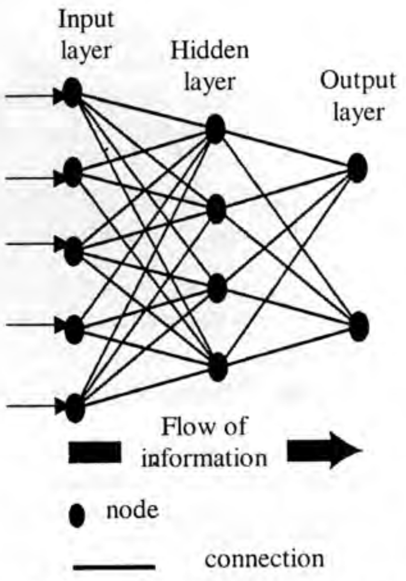


Fig. 2. The basic architecture of the type of the Artificial Neural network used

2 Preparation of training and validation sets.

3 Training of the neural network.

4 Verification of neural network functioning.

5 Use of ANN as a predictive model.

If the computer science specialist has especially the task of the middle three steps, the physician is mostly concerned by the first step but the second and the last two steps means a combined duty of both of them (9,10). If in the verification stage of the ANN some type of errors are repetitive, these must be discussed with the physician in order to understand if one ore more entrance data are mostly concerned and, possible they need, a modification of their encoding (12-14).

RESULTS AND DISCUSSION

Cancer evolution was evaluated by estimating the survival time.

Patients sets

There were no significant differences in the distributions of the variables in the training and validation patients sets. The median follow up time was enough long (5 years).

Neural network analysis

A real problem was the influence of treatment data on the survival results in relation with the age and the diagnostic stage, determined by some facts:

- first of all, it is known that the treatment choice in practice it is not exactly the same like in theory, in relation with the physician;

- another problem is the lack of some laboratory data with great importance on the treatment choice (like the estrogen / progesterone/EGF tumoral receptor status);

- also, there can be found some different combination of entrance data which, clinically, can determined the same survival time.

Some data have greater importance in determining the survival time than the other. Because of that, after analyzing the most frequent errors, these factors were chosen by the physician to be coded with double value. This had improved the ANN estimation at 67%.

CONCLUSION

This study has demonstrated the ability of Neural Network Analysis to use combinations of entrance data to make survival prediction for patients with cancer. The introduction into practice of quantitative techniques is important, the oncologist being presented today with a complex and often contradictory array of prognostic information and having no well standardized way of integrating it into his therapeutically decision.

A tight collaboration must be kept between the physician and medical informatics specialist, in order to well establish the entrance data with different importance for cancer prognostic; this is crucial for the ANN best outcomes.

There are studies that some biochemical and biophysical markers are well correlated with the cancer prognosis, but rarely there are explained how they should be used in combination with other known prognostic factors in the process of clinical decision making (6,11). Quantitative methods like ANN can be an alternative solution for the optimal use of this type of information.

REFERENCES

1. Brank S. *Fuzzy, Holographic and Parallel Intelligence*. New York: Wiley & Sons Inc, 1992, 21-47.
2. Dayhoff JE, Van Nostraud R. *Neural Networks Architectures - An introduction*. New York: Wiley & Sons Inc, 1990, 172-199.
3. Giarratano J, Riley G. *Expert Systems*. Boston: PWS Publishing Comp, 1994, 137-154.
4. Alliot JM, Schiex T. *Intelligence Artificielle & Informatique Théorique*. Toulouse: Cépaduès-Editions, Cepad, 1993, 57-91.
5. Dybowski R, Gant V. Artificial neural networks in pathology and medical laboratories. *Lancet* 1995; 346: 1203-1207.
6. Ravdin MP, Clark GM. A demonstration that breast cancer recurrence can be predicted by neural network analysis. *Breast Cancer Res Treat* 1992; 21: 47-53.
7. Ravdin MP, Clark GM. A practical application of neural network analysis for predicting outcome of individual breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1992; 22: 285-293.
8. Cross S, Harrison RF, Kennedy RL. Introduction to Neural Networks. *Lancet* 1995; 346: 1075-1079.
9. Antognetti P, Milutinovic V. *Neural Networks. Concepts, applications and implementations*. New Jersey: Prentice Hall, 1991, 15-65.

10. Haykin S. *Neural networks*. Macmillan Colledge Publishing Company Inc, 1994, 227-259.
11. Scott R. Artificial Intelligence : Its use in medical diagnosis. *J Nucl Med* 1993 ; 34 : 510-515.
12. Ishibuchi H, Nii M. Neural networks for soft decision making. *Fuzzy Sets and Systems* 2000 ; 115 : 121-140.
13. Hayashi Y, Setiono R. Combining neural networks predictions for medical diagnosis. *Computers in Biology & Medicine* 2002 ; 32 : 237-246.
14. Zhang G, Berdi VL. An investigation of neural networks in thyroid function diagnosis. *Health Care Manage Sci* 1998 ; 1 : 29-37.

NOUTĂŢI

AINS ŞI ENANTIOMERII FLURBIPROFENULUI ÎN BOALA ALZHEIMER

Numeroase studii epidemiologice au demonstrat că administrarea pe termen lung a AINS este asociată cu un risc scăzut de apariţie a bolii Alzheimer. În acest articol, autorii prezintă 20 AINS prescrise în mod frecvent, dapsona şi enantiomerii flurbiprofenului care au fost evaluaţi din punct de vedere al capacităţii lor de a micşora nivelul formei 42-amino-acid a proteinei β-amiloidice (Aβ42) pe o linie de celule umane tip H4. 13 AINS şi enantiomerii flurbiprofenului au fost testaţi în protocoale cu doze mari, pe şoareci transgenici, cu precursori ai Aβ42, fiind apoi evaluate nivelele plasmatice şi cerebrale ale Aβ şi ale medicamentelor. În urma testelor efectuate s-a observat că 8 AINS scad concentraţia *in vivo* a Aβ42 ; diminuarea nivelului Aβ42 *in vivo* la şoareci apare la concentraţii ale medicamentelor similare celor recomandate la oameni. De asemenea, capacitatea unui AINS de a scădea nivelele Ab42 în culturile de celule este un indiciu important privind ulterioara sa activitate *in vivo* la oameni şi s-a constatat că există o corelaţie semnificativă între micşorarea cantităţii de Aβ42 şi nivelele ibuprofenului. În plus, flurbiprofenul şi enantiomerii săi scad în mod selectiv nivelele Aβ42 din testele cu γ-secretază, fapt ce indică fixarea acestor compuşi direct pe complexul γ-secretază, generator de Aβ. Dintre compuşii testaţi, acidul meclofenamic, flurbiprofenul racemic şi enantiomerii R şi S ai acestuia au avut activitatea cea mai intensă de scădere a Aβ42 (Eriksen JL, Sagi AS, Smith ET et al. NSAIDS and enantiomers of flurbiprofen target γ-secretase and lower Aβ42 in vivo. *J Clin Invest* 2003, 112 (3) : 440-449).

Odette Rogut

POT FI DIAGNOSTICATE DISFUNCŢIILE VEZICII URINARE DUPĂ ASPECTUL ZÂMBETULUI ?

În ultimii 40 de ani, au fost raportaţi peste 100 de pacienţi cu disfuncţii ale tractului urinar inferior asociate cu o expresie distorsionată, particulară, a feţei. Aceste neobişnuite manifestări au fost, la început, considerate ca observaţii locale. Timpul, totuşi, a dovedit altceva, încât pacienţii cu asemenea sindrom au fost raportaţi de diferite centre din întreaga lume. Aceasta asociere între disfuncţia tractului urinar inferior şi a colonului cu o expresie facială anormală poartă numele de sindrom urofacial (Ochoa). Studiile genetice au demonstrat că această condiţie este ereditară, transmisă autosomal recesiv, iar gena s-ar afla pe cromosomul 10q23-q24. Este destul de evidentă sugestia că pacienţii cu acest sindrom, ca şi cei cu vezică neurogenă subclinică, vezică neuropatică ocultă, vezică neurogenă non-neurogenă sau sindrom Hinman, disfuncţii de golire sau disfuncţii de eliminare, pot fi afectaţi de aceeaşi tulburare congenitală de origine neurogenă (Ochoa B. Can a congenital dysfunctional bladder be diagnosed from a smile ? The Ochoa syndrome updated. *Ped Nephrol* 2004 ; 1 : 6-12).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 1

TENDINŢE ŞI REZULTATE ÎN TRATAMENTUL ACTUAL AL CANCERULUI RECTAL

D. Niculescu, E. Târcoveanu, Şt. Georgescu, Cr. Lupaşcu,
V. Filip, C.N. Neacşu, D. Andronic, D. Ene
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica I Chirurgie

TENDENCIES AND RESULTS IN RECTAL CANCER TREATMENT (Abstract) : Rectal cancer is one of the leading cause of cancer-related death worldwide despite of multimodal treatment. **Objective** : The aim of this study is to review the management strategies for rectal cancer and to determine morbidity after multimodal therapy. **Method** : Retrospective study about 276 patients with rectal cancer surgically treated in 1st Surgical Clinic of „St. Spiridon" Hospital Iaşi, Romania, between 1998 - September 2003. **Results** : There were 166 men (60,14%) and 110 women (38,86%) with mean age 63,6 years (extreme 20 - 81 years). The tumor's staging was : stage I - 12 cases (4,5%) ; stage II - 59 cases (21,3%) ; stage III - 134 cases (48,2%), stage IV - 71 cases (25,7%). 37 patients (13,4%) received preoperative radiotherapy (20 Gy). The tumor was resectable in 204 cases (74%) with curative purpose in 190 cases (68,8%) The postoperative therapy was performed in 198 cases (71,7%). The postoperative morbidity was documented in 32 cases and 24 patients died during hospitalisation (8,7%). Long-term results are also exposed with a review of literature. **Conclusions** : Rectal cancer has been notoriously difficult to treat successfully but there are numerous attempts modifying existing therapeutic regimens or designing new ones. **Key words** : RECTAL CANCER

În România incidenţa neoplasmului rectal s-a dublat în ultimii 10 ani, cu înregistrarea unui număr mare de cazuri la copii şi în general la vârste sub 20 de ani (4).

Evaluarea rezultatelor terapeutice nu se poate face corect decât cu condiţia unei stadializări preoperatorii cât mai precise, cu impact asupra algoritmului de conduită în centrul căruia se află tratamentul chirurgical.

OBIECTIVELE STUDIULUI

Neoplasmul rectal este o afecţiune cu care ne confruntăm permanent, iar lucrarea de faţă se doreşte să fie, pe lângă un prilej de autoevaluare, o clarificare a poziţiei noastre în raport cu tendinţele prezentate în literatura ultimilor ani.

MATERIAL ŞI METODĂ

În intervalul 01 ianuarie 1998 - 30 septembrie 2003, în Clinica I Chirurgie s-au internat 276 pacienţi cu neoplasm rectal. Ca surse de documentare s-au folosit dosarele medicale ale acestor bolnavi şi baza de date computerizată a serviciului nostru.

REZULTATE

Lotul este constituit din 166 bărbaţi (60,14%) şi 110 femei (38,86%), cu un raport B/F = 1,5. Vârsta medie este de 63,6 ani (extreme = 20 - 81 ani), cu interesare predominantă după decada a 5-a de viaţă şi maximum între 61 şi 70 de ani (tab. I).

Nu am găsit diferenţe semnificative între numărul de cazuri provenite din mediul urban - 151 (54,7%) şi din cel rural - 125 (45,3%).

TABELUL I

Repartiţia pe grupe de vârstă a cazurilor de neoplasm rectal (1998-2003)

Vârsta	Nr.	%
20-30	4	1,5
31-40	10	3,6
41-50	23	8,3
51-60	65	23,5
61-70	104	37,7
> 70	70	25,4

Din cei 276 pacienţi, 38 (13,7%) s-au prezentat în faza de complicaţii ce au impus intervenţia chirurgicală de urgenţă: ocluzie intestinală, hemoragie, abcese perineoplazice cu sau fără peritonită generalizată (tab. II). La ceilalţi 238 de pacienţi a fost posibilă explorarea preoperatorie în vederea unei stadializări preterapeutice cât mai precise, precum şi stabilirea prin biopsie a tipului histologic al tumorii (tab. III).

Stadializarea preterapeutică a fost confirmată de explorarea chirurgicală şi examenul histologic al pieselor de exereză în 109 cazuri (39,5% din totalul pacienţilor), dar 71 dintre aceştia (65%) erau în stadiul IV, cu metastaze la distanţă evidenţiabile preoperator chiar şi în condiţii de urgenţă prin echografia abdominală şi radiografia toracică. Tind să intre şi în practica noastră curentă explorări de acurateţe pentru stadializarea neoplaziei (echografia endorectală, computer-tomografia), dar *tuşeul rectal* şi *rectoscopia* se menţin în actualitate, oferind satisfacţie în stabilirea diagnosticului.

Explorarea operatorie şi examenul anatomo-patologic la parafină din piesele de exereză au permis o stadializare postchirurgicală (tab. IV) cu implicaţii asupra schemelor de chimioterapie ulterioare. Remarcăm că 205 pacienţi (74,3%) au fost într-un stadiu avansat de boală (stadiile III şi IV).

Radioterapia preoperatorie s-a practicat la 53 pacienţi (19,2%), obţinându-se reducerea volumului tumorii în 36 de cazuri (68%), iar la nouă bolnavi (17%) s-a obţinut dispariţia macroscopică a formaţiunii. Complicaţii ale radioterapiei s-au înregistrat în 14 cazuri (26%).

Toţi pacienţii au fost operaţi (tab. V), 38 dintre ei impunând intervenţia chirurgicală de urgenţă din cauza complicaţiilor (13,7%). Ca şi detalii de tehnică menţionăm: *excizia mezorectului* - 7 cazuri; *sutura mecanică* pentru anastomoză colo-rectală joasă - 6 cazuri; *amputaţia de rect cu coborâre transanală a colonului stâng* - 11 cazuri.

Pe lângă extirparea tumorii s-au mai efectuat: *hepatectomii atipice* pentru metastaze - 10 cazuri (3,6%); *alcoolizarea metastazelor hepatice* - 4 cazuri (1,4%); *colpo-histerectomie totală* - 15 cazuri (5,4%); *ovarectomie* - 18 cazuri (6,5%).

Am înregistrat 32 de cazuri de *complicaţii postoperatorii precoce* (11,6%) în legătură directă cu intervenţia abdominală (tab. VI). La acestea se adaugă complicaţiile extraabdominale (pleuro-pulmonare, cardiace, trombotice) întâlnite în 29 de cazuri (10,5%). Mortalitatea postoperatorie a fost de 8,7% (24 pacienţi).

După externare, pacienţii au fost luaţi în evidenţa serviciilor oncologice teritoriale pentru chimioterapie (începută de 198 pacienţi - 71,7%), ceea ce a făcut dificilă urmărirea întregului lot din punct de vedere al evoluţiei neoplaziei. La acest impediment se adaugă şi diferenţele semnificative uneori în privinţa schemelor terapeutice aplicate de un serviciu sau altul.

TABELUL II

Complicaţii ale cancerului de rect

Complicaţii	Nr.	%
Ocluzie intestinală	18	47,3
Hemoragie	9	23,6
Abces perineoplazic fără peritonită generalizată	7	18,4
Abces perineoplazic cu peritonită generalizată	4	10,5

TABELUL III

Diagnosticul şi stadializarea preterapeutică a cancerului rectal necomplicat (238 cazuri)

	EXPLORAREA	Nr.	Rezultate pozitive	OBS
Extensia tumorală (Categoria T)	TUŞEU RECTAL	238 (100%)	192 (80,6%)	
	EXAMEN VAGINAL	89 (37,3%)	47 (52,8%)	
	ECHOGRAFIE ABDOMENO-PELVINĂ	238 (100%)	126 (52,9%)	
	RECTOSIGMOIDOSCOPIE	203 (85,2%)	203 (100%)	
	FIBROCOLONOSCOPIE	14 (5,8%)	14 (100%)	s-au depistat două cazuri de tumori sincrone
	CLISMĂ BARITATĂ	23 (9,6%)	21 (91%)	- s-a depistat un caz cu tumoră sincronă de sigmoid - a confirmat tumorile sincrone descrise de explorarea colonoscopică - a evidenţiat polipoză colică în două cazuri
	ECHOGRAFIE ENDORECTALĂ	31 (13%)	31 (100%)	
	TOMOGRAFIE COMPUTERIZATĂ	46 (19,3%)	46 (100%)	
	CISTOSCOPIE	6 (2,5%)	3 (50%)	a evidenţiat invazia vezicii urinare
Extensia limfatică (Categoria N)	ECHOGRAFIE ENDORECTALĂ	31 (13%)	27 (87%)	
	ECHOGRAFIA ABDOMENO-PELVINĂ	238 (100%)	57 (23,9%)	
	TOMOGRAFIE COMPUTERIZATĂ	46 (19,3%)	19 (8%)	
Metastaze (M)	ECHOGRAFIE ABDOMINALĂ	238 (100%)	68 (28,5%)	
	RADIOGRAFIE TORACICĂ	238 (100%)	18 (7,5%)	

TABELUL IV

Stadializarea cancerului rectal (276 cazuri)

Stadiul	TNM	Semnificaţie	Nr.	%
I	T1N0M0	Tumoră limitată la mucoasă şi submucoasă	12	4,5
	T2N0M0	Tumoră ce invadează tunica musculară		
II	T3N0M0	Tumoră ce invadează seroasa fără a o depăşi	59	21,3
	T4N0M0	Tumoră ce depăşeşte seroasa		
III	TxN1-N3M0	Invazia ganglionilor loco-regionali	134	48,2
IV	TxNxM1	Metastaze la distanţă	71	26

Complicaţiile postoperatorii tardive au survenit în 61 de cazuri - 22% (tab. VII).

O parte din pacienţi (fig. 1) s-au adresat

TABELUL V

Intervenţii chirurgicale practicate pentru cancerul de rect (276 cazuri)

Operaţia	Nr.	%	Menţiuni
AMPUTAŢIE DE RECT ABDOMINO-PERINEALĂ	106	38,4	*În două cazuri cu excizia mezorectului*
REZECŢIE ANTERIOARĂ DE RECT CU ANASTOMOZĂ COLORECTALĂ (DIXON)	81	29,3	- În 29 de cazuri s-a practicat anastomoză colo-rectală joasă, 18 dintre acestea impunând colostomie de protecţie ; - *În şase cazuri s-a folosit sutura mecanică* - *În cinci cazuri s-a practicat excizia mezorectului*
AMPUTAŢIE DE RECT CU PREZERVAREA SFINCTERULUI ANAL (COBORÂRE TRANSANALĂ A COLONULUI STÂNG)	11	3,9	
HARTMAN	24	8,7	
COLOSTOMIE	29	10,5	
LAPAROTOMIE EXPLORATORIE + BIOPSIE	19	6,9	
LAPAROSCOPIE DIAGNOSTICĂ + BIOPSIE	6	2,1%	

TABELUL VI

Complicaţii postoperatorii intraabdominale precoce după chirurgia cancerului rectal

Complicaţia	Nr.	%
OCLUZIE INTESTINALĂ	8	2,9
HEMORAGIE	2	0,7
EVISCERAŢIE	3	1
FISTULĂ ANASTOMOTICĂ	9	3,2
PERITONITĂ LOCALIZATĂ	6	2,1
PERITONITĂ GENERALIZATĂ	4	1,4

TABELUL VII

Complicaţii postoperatorii tardive după chirurgia cancerului rectal

Complicaţia	Nr.	%
EVENTRAŢII	3	1
TULBURĂRI SEXUALE	27	9,8
TULBURĂRI URINARE	18	6,5
STENOZE ALE COLOSTOMIEI	4	1,4
GRANULOM DE FIR PARIETAL	3	1
EVENTRAŢII PARASTOMALE	6	2,1

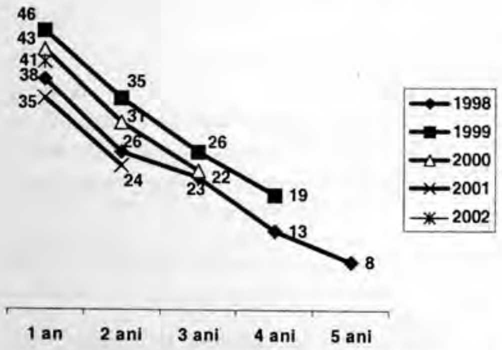


Fig. 1. Adresabilitatea anuală la control a pacienţilor cu intervenţii chirurgicale pentru cancer de rect

pentru control periodic, însă datele sunt insuficiente pentru a putea afirma rezultate precise în privinţa supravieţuirilor la distanţă. Am înregistrat 14 cazuri (5%) de recidive tumorale locale şi şapte cazuri (2,5%) de metastaze la distanţă survenite la un interval de 1 - 3 ani postoperator.

DISCUŢII

Epidemiologie

Cancerul rectal ocupă locul trei ca incidenţă la nivel global, după cancerul pulmonar şi cel gastric (1). În Occident, cancerul colo-rectal ocupă al doilea loc în cadrul neoplaziilor, fiind depăşit ca frecvenţă de neoplasmul pulmonar (2). În Asia, frecvenţa este mai redusă notându-se o incidenţă de 8,1% din totalul cancerelor în anul 1995 (2). În SUA se înregistrează anual 150 000 de noi cazuri de neoplasm colo-rectal, raportându-se 55 000 decese/an (3). Alte estimări arată o pondere de 21% din cancerele digestive (4).

Deşi se constată o incidenţă mai mare la bărbaţi, în ultimul timp raportul bărbaţi/femei a scăzut, cancerul rectal situându-se pe locul trei la sexul feminin după cancerul mamar şi cel pulmonar (5) ; o femeie din 17 prezentând risc de cancer colo-rectal (6), iar peste vârsta de 65 de ani, riscul este egal cu cel al neoplasmului mamar (7).

După vârsta de 50 de ani, riscul de cancer creşte considerabil. În Europa de Est, vârsta debutului se situează între 45-65 de ani, pe când în Uniunea Europeană se constată o medie de 67,5 ani (4).

Prevenţie şi diagnostic precoce

Identificarea factorilor de risc pentru cancerul rectal este o preocupare constantă în ţările occidentale. Programele de screening finanţate de sistemele de sănătate au contribuit la depistarea neoplaziei în stadii incipiente, contribuind la o îmbunătăţire semnificativă a prognosticului şi calităţii vieţii după tratament. American Academy of Family Physicians (AAFP) recomandă începerea screening-ului la vârsta de 50 de ani şi de la 40 de ani pentru cei cu antecedente heredo-colaterale de cancer colo-rectal (8).

Unii autori (9) recomandă o începere a screening-ului la vârste diferite în funcţie de tipul de risc (ereditar, stări precanceroase etc.) astfel : Pacienţi fără risc evident - 50 de ani ; pacienţi cu istoric familial de cancer - 40 de ani ; sindrom ereditar de cancere colo-rectale non-polipoase - 21 de ani ; polipoză adenomatoasă familială - de la pubertate ; pacienţi cu colită ulceroasă - la 7-8 ani de la diagnosticul pancolitei sau la 12-15 ani de la diagnosticul colitei stângi.

Alegerea metodelor de investigaţie pentru screening presupune o strategie adaptată fiecărei grupe de risc ţinând cont şi de raportul cost-beneficiu. Uzual se practică detectarea hemoragiilor oculte în scaun, recto-sigmoidoscopia, clisma baritată (dublu contrast) şi colonoscopia.

Mai recent, s-a demonstrat că mutaţiile genei p53 în fragmentele bioptice prelevate de la pacienţii cu rectocolită ulcero-hemoragică, preced apariţia displaziei şi cancerului, iar administrarea de acid folic previne declanşarea acestor mutaţii (10,11).

Alte studii (12-14) au arătat că ciclo-oxigenaza-2 (COX-2) contribuie la iniţializarea proliferării tumorale printr-un metabolit (malondialdehida) ce rezultă după oxidarea acidului arahidonic. Hiperexpresia COX-2 reprezintă un marker pentru apariţia displaziei şi degenerării maligne, iar administrarea de antiinflamatoare nesteroidiene inhibă acest proces (12).

.Cu toate progresele metodelor de diagnostic precoce, se înregistrează totuşi întârzieri de diagnostic cauzele cele mai frecvente fiind : neglijenţa sau omiterea efectuării tuşeului rectal şi/sau rectoscopiei, mijloace de diagnostic ineficiente, trecerea cu vederea a unor simptome clinice ce apar precoce şi factori care ţin strict de pacient (teama de explorări paraclinice sau de o posibilă operaţie, sexul, status-ul marital, originea etnică, religia, domiciliul etc.) (15). Din nefericire aceasta este şi situaţia noastră, majoritatea cazurilor cu care ne confruntăm fiind diagnosticate în stadii avansate (74,3% în stadiile II şi IV), deşi tuşeul rectal este manevra ce nu trebuie să lipsească din examenul clinic, iar rectoscopia este o explorare la care accesul este relativ facil.

Tratament

Pe lângă metodele de stadializare preterapeutică prezentate în studiul nostru, în literatură se menţionează importanţa tomografiei cu emisie de pozitroni (PET) care poate diferenţia ţesutul tumoral de cel netumoral (16), rezonanţa magnetică nucleară (RMN), precum şi explorarea radioizotopică. Aceasta din urmă a deschis orizontul unei noi abordări prin apariţia aşa-numitei *chirurgii radioimunoghidate* (17). Principiul metodei constă în injectarea la pacient a 1 mg dintr-un anticorp monoclonal cu specificitate pentru ţesutul tumoral (CC 49) marcat cu ^{125}I, iar prin scanarea cu sonda scintigrafică se identifică ţesutul tumoral. Metoda este foarte valoroasă când se aplică intraoperator, deoarece identifică cu acurateţe ganglionii invadaţi şi permite stabilirea limitelor exerezei.

Radioterapia preoperatorie, pe lângă micşorarea volumului tumoral, reduce recurenţa după tratamentul chirurgical, aceasta scăzând la 6% comparativ cu 11,6% în cazul celor la care nu s-a practicat iradierea (18).

Tratamentul chirurgical a devenit mai nuanţat în funcţie de stadiul neoplaziei. Pentru cancerele depistate în stadiul I (T1) şi bine sau moderat diferenţiate (G1 sau G2), se poate efectua excizia chirurgicală transanală sau pe cale posterioară sacrată. Tehnologia şi-a adus şi în aceste cazuri aportul prin dezvoltarea unei noi tehnici şi anume *excizia video-endoscopică transanală* ce permite tratarea unor tumori situate la o distanţă de 2-18 cm de marginea anală, fără a se constata recurenţe (19,20). Dezavantajul exciziei video-endoscopice constă în preţul mare al echipamentului necesar, dar complicaţiile sunt mult reduse comparativ cu tratamentul chirurgical clasic (20).

În cancerele rectale local avansate, amputaţia de rect pe cale abdomino-perineală descrisă de Ernest Miles în 1908 a reprezentat multă vreme standardul chirurgical. În prezent, „standardul de aur" al tratamentului chirurgical radical tinde să devină *excizia totală a mezorectului*, intervenţie descrisă de Heald în 1982 (21). Deşi suntem la început, în cele şapte cazuri în care s-a practicat excizia mezorectului, morbiditatea postoperatorie a fost semnificativ redusă. Anastomozele colo-rectale beneficiază în prezent de aportul suturii mecanice, chiar dacă uneori se impune o colostomie temporară de protecţie. Când se impune o extirpare totală a rectului, intră în discuţie tehnicile de prezervare a aparatului sfincterian anal, pe care le-am utilizat şi noi în 11 cazuri (13,7%), dar recuperarea cel puţin parţială a funcţiei sfincteriene s-a obţinut într-un interval de 10 - 19 luni în absenţa procedurilor de fizioterapie.

Metastazele hepatice nu mai constituie o contraindicaţie pentru explorarea şi tratamentul chirurgical (22,23). Chiar şi carcinomatoza peritoneală poate beneficia uneori de *peritonectomie*, împingând astfel tratamentul chirurgical la extrem (24,25).

În privinţa chimioterapiei postoperatorii se discută de noi agenţi şi noi scheme terapeutice. 5-fluorouracilul rămâne încă în opţiunea serviciilor de oncologie în asociere cu noi substanţe: Irinotecan, Leucovorin sau Oxaliplatin (26).

Obţinerea anticorpilor monoclonali anti-COX-2, anti-factor de creştere endotelială, anti-factor epidermal de creştere, deschide noi orizonturi în tratamentul neoplasmului rectal.

Descoperirea de noi markeri tumorali permite o supraveghere eficientă a tratamentului. Prin *flow-citometrie* (ploidia ADN, indexul proliferativ) şi *analize imunohistochimice* (TUNEL, MIB-1, p53, infiltraţia tumorală limfocitară, mucina extracelulară, Bcl-2) se pot surprinde la timp eventualele recurenţe (27).

CONCLUZII

Depistarea precoce a cancerului rectal este deosebit de importantă pentru succesul terapeutic. Cancerul local avansat beneficiază de tratament multimodal ce trebuie adaptat fiecărui caz în parte, în funcţie de o stadializare preterapeutică corectă.

BIBLIOGRAFIE

1. *** World Health Report 1998. May 15 1998.
2. Park YJ, Park JK, Park J-G et al. Prognostic factors in 2230 korean colorectal cancer patients: analysis of 2230 consecutively operated cases. *Worl J Surg* 1999; 23: 721-726.
3. Beauchamp RD, Peeler MO, DuBois RN. Recent advances in the management of colorectal polyps. *Curr Opin Gastroenterol* 1996; 12: 12-17.
4. Mincă D, Neagu S, Costea R. Evaluarea supravieţuirii într-o cohortă de bolnavi cu cancer de rect. *Rev Med Chir* 2003; 107 (3): 579-588.
5. *** American Cancer Society. Estimated new cancer cases and deaths by sex for all sites United States 2000 (www3.cancer org/cancer info/)
6. Rao KV, Goodin S. Prevention and management of colorectal cancer in women. *J Am Pharm Assoc* 2001; 41 (4): 585-595.
7. Donovan JM, Syngal S. Colorectal cancer in women: an under-appreciated but preventable risk. *J Womens Health* 1998; 7 (1): 45-48.
8. *** Summary of policy recommendations for periodic health examination. *AAFP, November 1996*, revised July 1997, reprint #510 (www.aafp.org/)
9. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L et al. colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterol* 1997; 112: 594-642.
10. Lashner BA, Shapiro BD, Husain A, Goldblum JR. Evaluation of the usefulness of testing for p53 mutations in colorectal cancer surveillance for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (2): 456-462.
11. Shapiro BD, Lashner BA. Cancer biology in ulcerative colitis and potential use in endoscopic surveillance. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1997; 7 (3): 453-468.
12. Saha D, Roman C, Beauchamp RD. New strategies for colorectal cancer prevention and treatment. *World J Surg* 2002; 26: 762-766.
13. Goodwin JS, Ceuppens J. Regulation of the immune response by prostaglandins. *J Clin Immunol* 1983; 3: 295-315.
14. Tsujii M, DuBois R. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell* 1995; 83: 493-501.
15. Langenbach MR, Schmidt J, Neumann J, Zirngibl H. Delay in treatment of colorectal cancer: multifactorial problem. *World J Surg* 2003; 27: 304-308.
16. Castellino RS. Imaging techniques in cancer management. In: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg S eds. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 5th ed. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven, 1997, 633-643.
17. Schneebaum S, Troitsa A, Haddad R et al. Immunoguided lymph node dissection in colorectal cancer: a new challenge? *World J Surg* 2001; 25: 1495-1499.
18. Van de Velde CJ. Preoperative radiotherapy and TME-surgery for rectal cancer: detailed analyses in relation to quality control in a randomized trial. Program and abstracts of the *American Society of Clinical Oncology*, 38th Annual Meeting, May 18-21, 2002, Orlando, Florida, abstract 506
19. Demartines N, vonFlüe MO, Harder FH. Transanal endoscopic microsurgical excision of rectal tumors: indications and results. *World J Surg* 2001; 25: 870-875.
20. Nakagoe T, Sawai T, Tsuji T et al. Local rectal tumor resection results: gasless, video-endoscopic transanal excision versus the conventional posterior approach. *World J Surg* 2003; 27: 197-202.
21. Ridgway PF, Darzi AW. The role of total mesorectal excision in the management of rectal cancer. *Cancer Control* 2003; 10 (3): 205-211.
22. Mala T, Bohler G, Mathisen O et al. Hepatic resection for colorectal metastazes: can preoperative scoring predict patient outcome? *World J Surg* 2002; 26: 1348-1353.
23. Ohlsson B, Stenram U, Tranberg K-G. Resection of colorectal liver metastazes: 25 years experience. *World J Surg* 1998; 22: 268-277.
24. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995; 221 (1): 29-42.

25. Yonemura Y, Fujimura T. A new surgical approach (peritonectomy) for the treatment of peritoneal dissemination. *Hepatogastroenterol* 1999 ; 46 (25) : 601-609.
26. Goldberg RM, Morton RF, Sargent DJ et al. N9741 : oxaliplatin (OXAL) or CPT-11 + 5-fluorouracil (5FU)/leucovorin (LV) or OXAL + CPT-11 in advanced colorectal cancer : initial toxicity and response data from a GI Intergroup Study. Program and abstracts of the *American Society of Clinical Oncology*, 38th Annual Meeting, May 18-21, 2002, Orlando, Florida, abstract 511.
27. Pereira H, Silva S, Juliao R, Garcia P, Perpétua F. Prognostic markers for colorectal cancer : expression of p53 and BCL2. *World J Surg* 1997 ; 21 : 210-213.

NOUTĂŢI

SVELAMAR HIDROCLORID - EFICIENŢA ÎN TRATAMENTUL HIPERFOSFATEMIEI LA COPILUL DIALIZAT

La departamentul de Nefrologie Pediatrică de la School of Medicine - UCLA, Los Angeles, California, USA a fost conceput un studiu pilot pentru a evalua eficacitatea şi posibilitatea de a accepta sevelamarul hidroclorid ca fosfat-binder la copiii trataţi prin dializă. Un lot de 17 copiii cu vârsta de 11,8±3,7 ani, aflaţi în program de dializă cronică, au fost trataţi 6 luni cu sevelamar hidroclorid (Renagel). După iniţierea terapiei cu Renagel, nivelul seric al fosforului a scăzut de la 7,5±2,2 mg/dl la 6,2±1.3 mg/dl ($P<0,01$) în primele 8 săptămâni de tratament, iar la finele studiului, valorile fosforului seric au fost de 6,3±1,5 mg/dl. Concentraţia serică a calciului a scăzut de la 9.4±0.9 mg/dl la 8.9±1.5 mg/dl ($P<0.01$) şi a rămas neschimbată până la sfârşit. Valoarea produsului ionilor calciu-fosfor în ser a scăzut în primele 8 săptămâni şi nu s-a mai modificat ulterior. Au avut valori nemodificate în ser bicarbonatul, hormonul paratiroidian, colesterolul total, LDL -colesterol şi HDL-colesterol şi trigliceridele. Doza iniţială de Renagel a fost de 121±50 mg/kg (4.5±5 g/day), iar la final a fost de 163±46 mg/kg (6.7±2.4 g/day). Sevelamar hidroclorid a fost bine tolerat şi nu s-au semnalat efecte secundare legate de medicament (Mahdavi H, Kuizon B, Gales B, Wang H-J, Elashoff RM, Salusky IB. Sevelamer hydrochloride : an effective phosphate binder in dialyzed children. *Ped Nephrol* 2003 ; 12 : 1260-1264).

Mihaela Munteanu

LIPOPROTEINELE ŞI LONGEVITATEA

Persoanele cu şansa unei longevitaţi deosebite ar putea fi purtătoare ale unui fenotip particular atât al lipoproteinelor cu densitate mare (HDL) cât şi al celor cu densitate mică (LDL), caracterizat prin dimensiuni mari, fenotip ce se transmite la descendenţi şi contribuie la scăderea riscului cardiovascular, afirma Barzilai N et al. studiind o populaţie de 213 persoane cu vârsta medie de 98 de ani (peste jumătate depăşeau vârsta de 100 de ani) ; totodată, au fost studiaţi 216 dintre descendenţii lor, cu o vârstă medie de 68 de ani. Eşantioanele de sânge au fost analizate pentru nivelul lipoproteinelor şi subclaselor lor ; particulele de lipoproteine au fost măsurate prin rezonanţă magnetică nucleară proteică şi au fost genotipate. Cercetătorii au ajuns la concluzia că persoanele cu o longevitate deosebită ar putea beneficia de un fenotip particular al HDL şi LDL, de dimensiuni mari, independent de nivelele absolute ale lipoproteinelor şi apolipoproteinelor. Acest fenotip conferă protecţie cardiovasculară, cu o prevalenţă scazută a hipertensiunii arteriale, cardiopatiei ischemice sau sindromului metabolic. (Sorelle R. Large lipoprotein molecules and logevity. *Circulation* 2003 ; 108 : 9044).

Corina Dima-Cozma

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 1

LEZIUNI PROLIFERATIVE MUCOZALE LA PACIENTUL VÂRSTNIC

Maria Ursache, Irina Grădinaru, Ruxandra Vlădoiu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
Departamentul de Reabilitare Orală Complexă

PROLIPHERATIVE MUCOSAL LESIONS ON THE ELDERLY PEOPLE (Abstract) : The aim of this study consisted into the identification of the hyperplasic modifications on the oral mucosa related to the etiological factors implicated into the etiopathogenity. We surveyed 228 patients aged between 65-84 years, with partial or total edentation, with removable dentures. The diagnostic was based on a complex clinical examination and complementary tests. The clinical manifestation forms were very different, determined by local factors, especially prosthetic one. The registration of these lesions demonstrates the main role of the dentist on the prophylactic activity of registration of these lesions and reduction of the etiologic factors. **Key words** : ELDERLY PEOPLE, MUCOSA, HYPERPLASIA

Modificările în structura demografică a populaţiei prin creşterea duratei medii de viaţă au repercursiuni asupra problemelor de sănătate generală şi orală şi asupra managementului acestora (1,2).

Patologia mucoasei orale la vârsta a III-a se prezintă sub variate forme clinice de manifestare, leziunile proliferative constituind un parametru important în evaluarea sănătăţii orale.

Scopul acestei lucrări este de a decela modificările hiperplazice la nivelul mucoasei orale precum şi a factorilor etiologici incriminaţi.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a fost efectuat pe un lot de 228 pacienţi, cu vârste cuprinse între 65-84 ani, edentaţi parţial sau total, în marea majoritate protezaţi amovibil.

Metodologia de diagnostic (fig.1) a constat în examen clinic complex, completat cu examene complementare : histopatologic, cameră intraorală (2,3).

La examenul clinic stomatologic au fost urmărite în special :

- starea mucoasei orientată de acuzele pacienţilor şi cuantificată în funcţie de coloraţie, grosime, textură, rezilienţă mobilitate, integritate, modificări volumetrice etc. ;
- zonele de suprasolicitare (cu paste indicatoare) ;
- starea arcadei dentare, a dinţilor restanţi şi a arcadei antagoniste ;
- existenţa protezărilor (tipul de proteze pentru fiecare maxilar : totale/ parţiale) ;
- momentul protezării şi corespondenţa cu apariţia leziunilor ;
- calitatea protezelor din punct de vedere al menţinerii, stabilităţii extinderii marginilor, designului, echilibrului ocluzal, execuţiei tehnologice ;
- existenţa protezelor anterioare şi modul cum au fost acceptate ;
- obiceiul de purtare a protezelor : continuu/intermitent ;
- existenţa unor parafuncţii sau ticuri de stabilizare ;
- starea igienei orale : corectă sau incorectă.

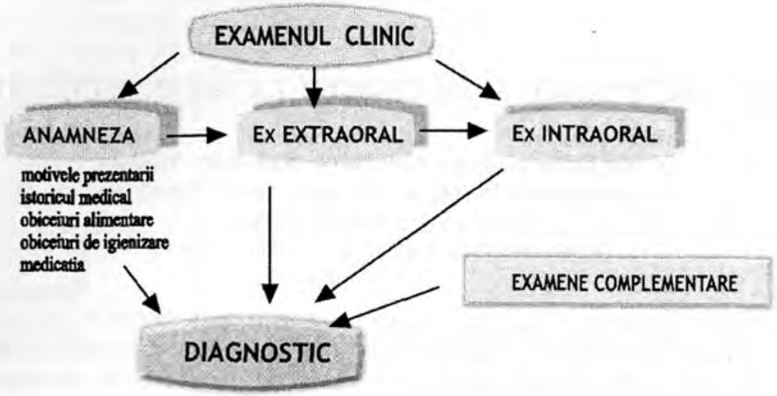


Fig. 1. Metodologia de diagnostic

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Distribuţia pacienţilor în funcţie de sex arată o preponderenţă a sexului feminin: 145 cazuri (63,6%) faţă de cel masculin: 73 cazuri (36,4%).

Examenul clinic subiectiv şi obiectiv a furnizat date importante privind etiologia şi aspectul leziunilor proliferative (2,4).

În majoritatea cazurilor, leziunile constatate au fost asimptomatice o perioadă îndelungată de timp, fiind depistate întâmplător cu ocazia examenului de rutină.

Acuzele au fost legate adesea de apariţia unor formaţiuni proliferative la nivel mucozal ce interferau cu proteza, fie la nivelul bazei fie la nivelul marginilor, determinând jenă în masticaţie sau în fonaţie (5).

Distribuţia pacienţilor pe tipuri de leziuni de mucoasă (fig. 2) indică o proporţie de 9,6% de modificări hiperplazice, cu predilecţie la vechii protezaţi amovibil (peste 10 ani), în special femei, aparţinând grupei de vârstă peste 70 ani, hiperplaziile fiind mult mai reduse comparativ cu leziunile ulcerative (26,2%).

Modificările proliferative decelate au îmbrăcat diverse forme clinice de manifestare: epulis fisurat (fig. 3), papilom sesil palatinal (fig. 4), papilom palatinal (fig. 5), hiperplazie papilară inflamatorie (fig. 6), hipertrofie a papilei bunoide (fig. 7), leziuni proliferative determinate de microtraumatisme cronice (fig. 8).

La majoritatea cazurilor, leziunile au fost determinate de factori iritativi locali: tartru, proteze conjuncte dar, în principal, proteze amovibile deteriorate, incorect adaptate (marginal, bazal sau ocluzal) şi cu vechime mare.

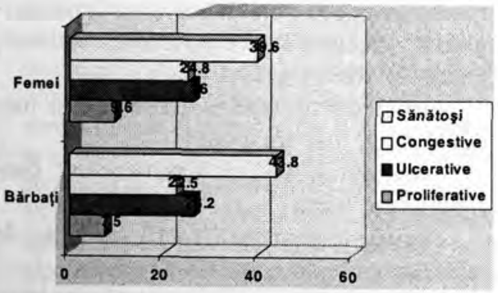


Fig. 2. Distribuţia procentuală a pacienţilor pe tipuri de leziuni şi pe sexe

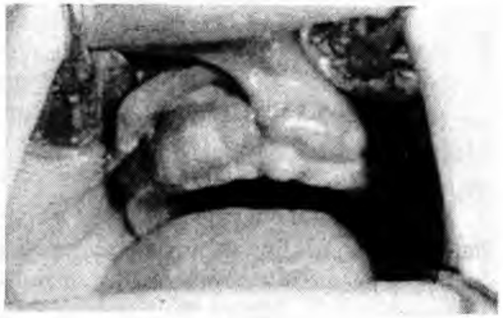


Fig. 3. Epulis fisurat

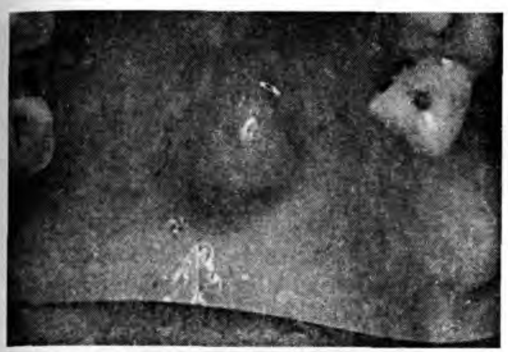


Fig. 4. Papilom sesil palat

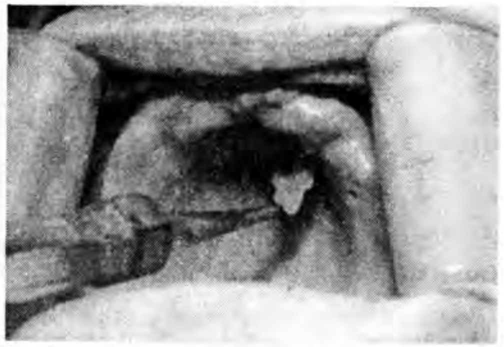


Fig. 5. Papilom palatinal

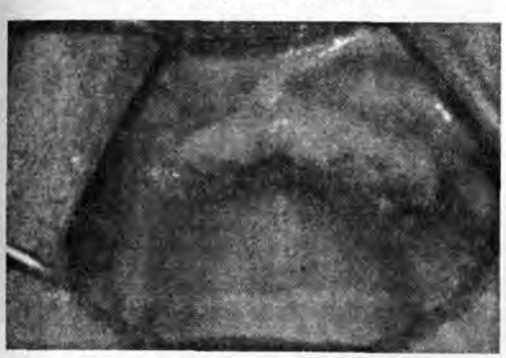


Fig. 6. Hiperplazie papilară inflamatorie

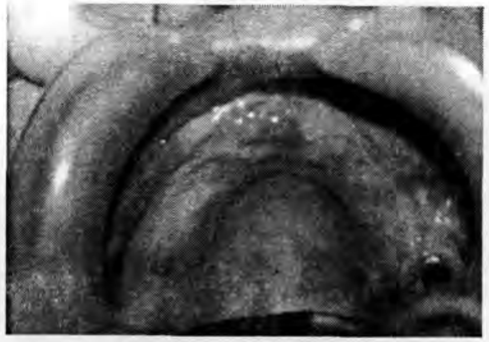


Fig. 7. Papilă hipertrofică

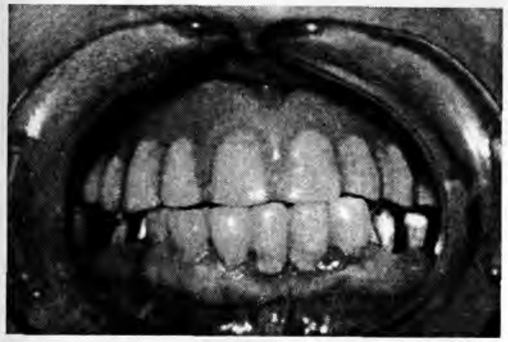


Fig. 8. Leziuni proliferative cauzate de microtraumatisme cronice

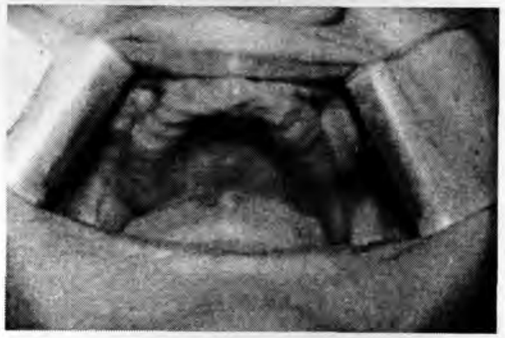


Fig. 9. Hiperplazie fibroasă inflamatorie

Hiperplazia mucozală indusă protetic (fig. 9) se prezenta ca o proliferare fermă, palidă/eritematoasă cu mucoasa îngroşată sub forma unor cute hiperplastice adânci, alungite, eliptice, în strânsă legătură cu marginile traumatizante ale protezei (6,7).

Distribuţia pacienţilor după tipul de proteze se observă în diagrama din fig. 10.

Cele mai frecvente cauze ale leziunilor proliferative au fost determinate de:

- supraextensia marginilor protezei (fig. 11 a,b);

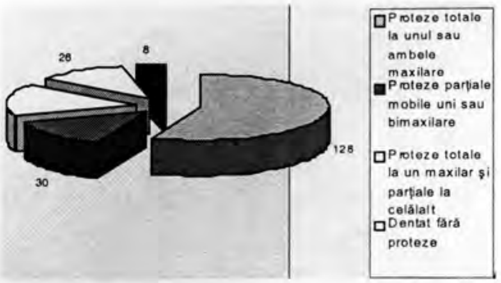


Fig. 10. Distribuţia pacienţilor după tipul de protezare

- neocolirea formaţiunilor mobile (fig. 12 a,b) ;
- prelucrarea incorectă a feţei mucozale şi realizarea incorectă a mijloacelor suplimentare de retenţie (fig. 13) ;
- iatrogeniile de concepţie şi realizare tehnologică (fig. 14) ;
- instabilitatea bazei pe câmp ca urmare a incongruenţei acestora în timp sau prin rapoarte ocluzale dezechilibrate (fig. 15) ;
- plasarea incorectă sau acţiunea excesivă a unor elemente de menţinere (fig. 16).

Majoritatea pacienţilor incluşi în studiu prezentau multiple afecţiuni generale cu efecte nefaste asupra terenului şi cu scăderea reactivităţii locale (fig. 17).

Evaluarea leziunilor proliferative ale mucoasei a demonstrat o creştere a frecvenţei acestora în prezenţa unor afecţiuni sistemice (cardio-vasculare, metabolice, renale, endocrine, hepatice cronice etc).

Analizând aspectul mucoasei la pacienţii vârstnici cu afecţiuni generale, am observat că modificările volumetrice cu edem şi hiperplazie erau însoţite mai frecvent de congestie şi hiperemie, coloraţie violacee, decât de paloare (fig. 18).

Reactivitatea locală scăzută a antrenat uneori suprapunerea infecţiei cu Candida agravând astfel simptomatologia (fig. 19).

Leziuni proliferative mucozale au fost constatate adesea la femei protezate, aflate în perioada postmenopauză. Numeroasele perturbări de natură hormonală au făcut mucoasa gingivală mult mai susceptibilă, modificându-i rezistenţa la acţiunea unor iritanţi locali de lungă durată (fig. 20).

Un caz mai deosebit a fost cel al unei paciente diabetice în vârstă de 67 ani care s-a prezentat cu o formaţiune tumorală gingivală polipoidă, sesilă, sângerândă la atingere, localizată între cei doi incisivi centrali mandibulari, cu tendinţa de a-i deplasa (fig. 21).

În prezenţa protezelor amovibile au fost remarcate modificări hiperplazice reactive ale mucoasei câmpului protetic, demonstrate şi histopatologic, adeseori asimptomatice, cu predilecţie în zona palatului sau la nivelul fundului de sac vestibular şi

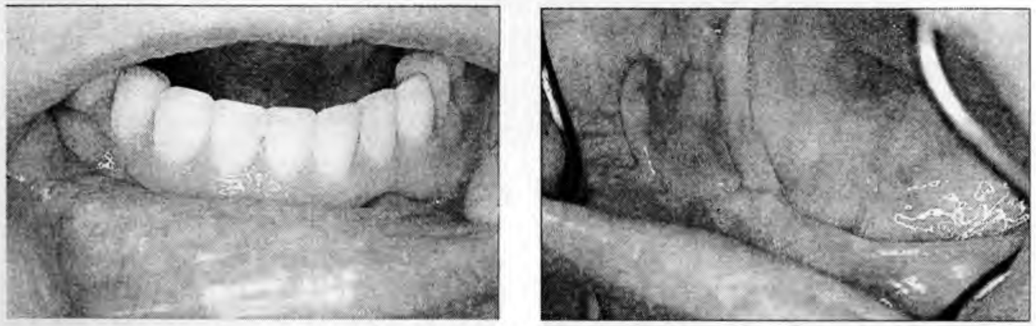


Fig. 11. Supraextensia marginilor protezei

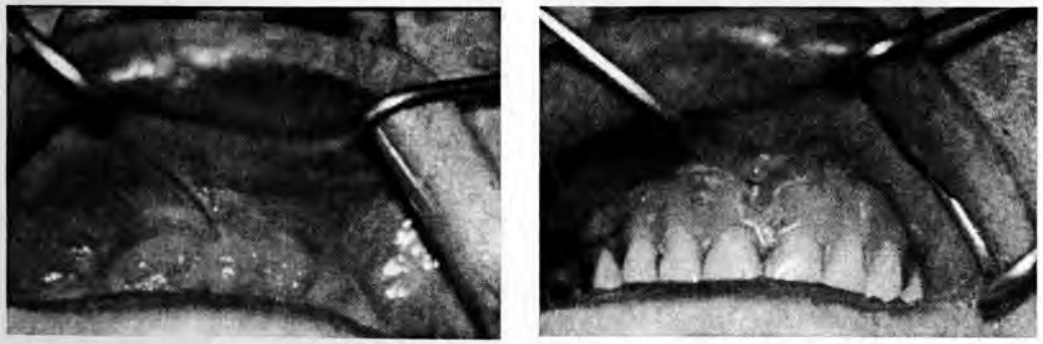


Fig. 12. Neocolirea formaţiunilor mobile

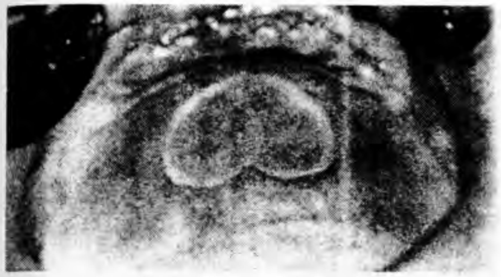


Fig. 13. Realizarea incorectă a mijloacelor suplimentare de retenţie

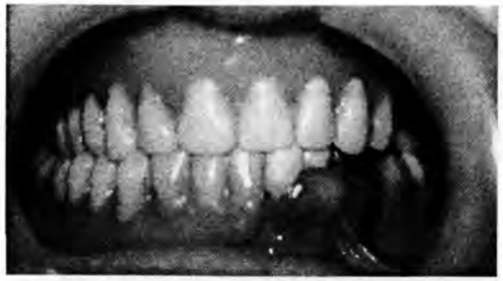


Fig. 14. Iatrogeniile de concepţie şi realizare tehnologică

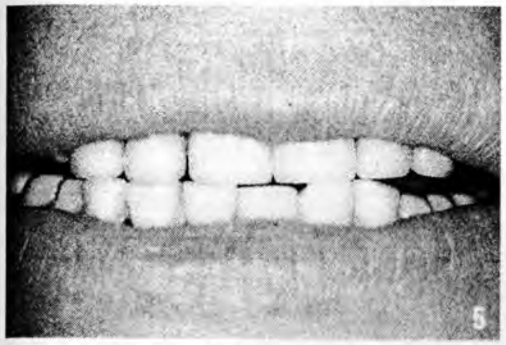


Fig. 15. Instabilitatea bazei protezei

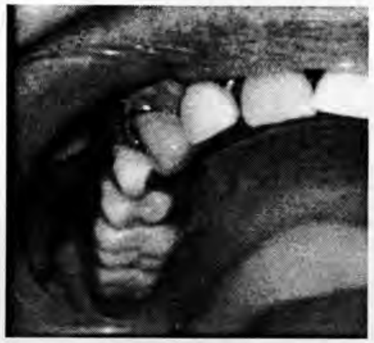


Fig. 16. Plasarea incorectă/acţiunea excesivă a elementelor de menţinere

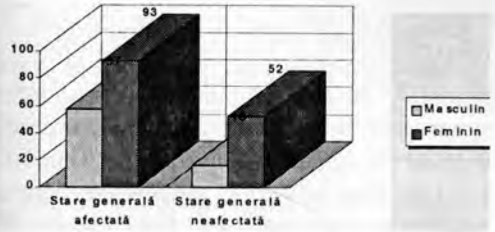


Fig. 17. Repartiţia pacienţilor în funcţie de influenţarea stării generale

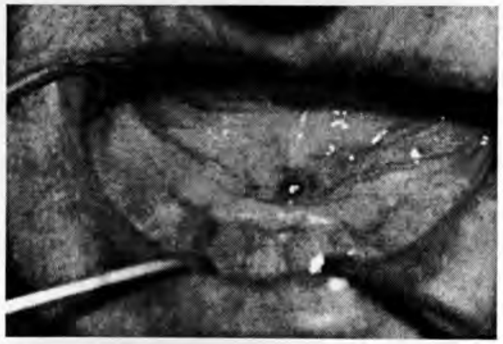


Fig. 18. Mucoasă cu congestie şi hiperemie, coloraţie violacee

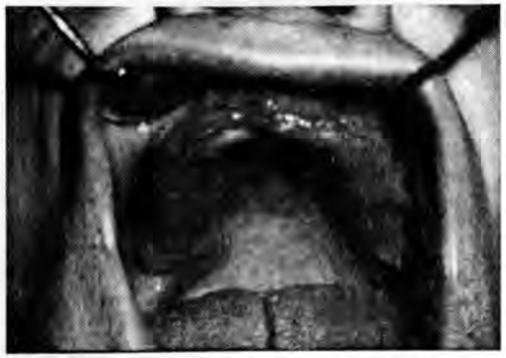


Fig. 19. Creastă flotantă cu edem generalizat şi congestie

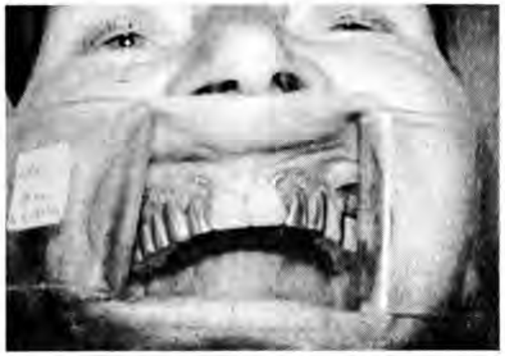


Fig. 20. Modificări de natură hormonală în perioada postmenopauză

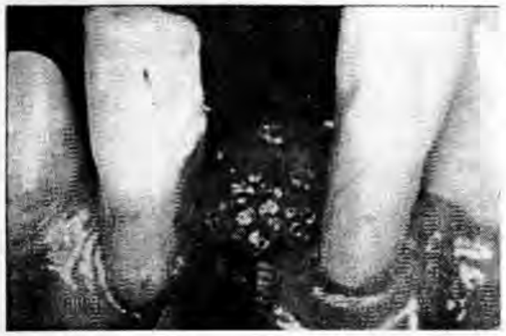


Fig. 21. Formaţiune proliferativă la nivelul crestei edentate frontale

lingual. Deşi, de obicei, aceste leziuni sunt considerate benigne, există uneori o serie de riscuri în privinţa evoluţiei.

CONCLUZII

Leziunile proliferative se întâlnesc mai frecvent la pacienţii vârstnici, în special de sex feminin, purtători de proteze mobile cu o vechime mai mare de 10 ani, îmbrăcând aspectul unor hiperplazii epitelio-conjunctive sau hiperpapilite, în funcţie de factorul declanşator.

Formele clinice ale hiperplaziei sunt dependente atât de starea terenului ce poate fi influenţată de modificările involutive şi de afecţiunile sistemice, cât şi de factorii locali implicaţi.

Factorul ce a determinat cel mai mare număr de leziuni mucozale a fost cel traumatic, datorat supraextensiei marginilor aparatelor gnatoprotetice amovibile, instabilităţii acestora, prelucrării şi finisării insuficiente a protezelor, prezenţei asperităţilor pe suprafaţa mucozală neprelucrată sau rapoartelor ocluzale dezechilibrante.

Leziunile proliferative decelate la nivel mucozal atestă rolul major al medicului stomatolog în procesul de dispensarizare, depistare a leziunilor în faze mai timpurii şi instituirea măsurilor profilactice pentru evitarea sau minimalizarea factorilor implicaţi

Prevenirea leziunilor proliferative trebuie să se bazaze pe depistarea lor precoce şi înlăturarea factorilor declanşatori etiologici, cu eliminarea tuturor condiţiilor predispozante şi agravante.

BIBLIOGRAFIE

1. Burlui V et al. *Protetică dentară*. Iaşi : Lit. I.M.F., 1989.
2. Miller V, Ursache M. *Gerontostomatologie clinică*. Iaşi : Ed. Apollonia, 1998.
3. Popescu E, Gogălniceanu D. *Medicină Orală*. ed. I. Iaşi : Ed. Psihomnia, 1998, 5-11, 18-20.
4. Clergeau-Gueritault S. Vieillissement phisiologique et cavité buccale, *Realités Clin* 1999 ; 2 : 171-177.

5. Wright SM, Scott B. Prosthetic assessment in the treatment of denture hyperplasia. *Br Dent J* 1992 ; 172 : 313-315.
6. Pinto Coelho CM, Zucoloto S. Denture induce fibrous inflammatory hyperplasia : a retrospectiv study in a school of dentistry. *Int J Prosthod* 2000 ; 13 : 148-151.
7. Thomas GA. Denture-induced fibrous inflammatory hyperplasia (epulis fissuratum). Research aspects. *Austr Prosthodont J* 1993 ; 7 : 49-53.

NOUTĂŢI

LINEZOLID : PRIMUL ANTIBIOTIC DIN CLASA OXAZOLIDINONELOR

În condiţiile extinderii terapiei antibiotice şi dezvoltării rapide a rezistenţei multiple bacteriene la acestea, industria farmaceutică se află în căutarea unor noi clase de substanţe cu proprietăţi antibacteriene, în special împotriva unor agenţi cum sunt stafilococii meticilino-rezistenţi, pneumococii penicilino-rezistenţi şi enterococii vancomicino-rezistenţi. Dintre clasele terapeutice studiate în ultimii 20 de ani, s-au detaşat puţine substanţe cu rezultate încurajatoare în terapia antimicrobiană. Clasa oxazolidinonelor a fost studiată iniţial în tratamentul depresiei, datorită proprietăţilor de inhibare a monoaminooxidazei. Ulterior, au fost descoperite proprietăţile lor antimicrobiene şi cercetătorii E.I. Du Pont de Nemours et al. au selectat prima oxazolidinonă cu proprietăţi antimicrobiene, dar cu toxicitate ridicată. Cercetătorii de la Upjohn Laboratories au continuat cercetările în vederea obţinerii a doi derivaţi, eperezolid şi linezolid, cu excelentă activitate antimicrobiană in vitro, dar cu toxicitate diminuată marcat. Linezolid are activitate excelentă împotriva majorităţii gram-pozitivilor patogeni, incluzând stafilococii meticilino-rezistenţi, pneumococii penicilino-rezistenţi, enterococii vancomicino-rezistenţi. Dezvoltarea rezistenţei la compus s-a notat în rare cazuri iar prezenţa insuficienţei hepatice sau renale nu necesită ajustarea dozelor. Linezolid are un mecanism unic de acţiune şi este un antibiotic bacteriostatic. Studiile clinice finalizate sau în desfăşurare atrag atenţia asupra unui posibil redutabil efect advers : riscul de mielosupresie impune monitorizarea atentă, săptămânală, a aspectului hematologic în cazul tratamentului prelungit cu linezolid (Moellering RC. Linezolid : the first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Int Med* 2003 ; 138 : 135-142).

Corina Dima-Cozma

AGENŢI CALCIMIMETICI ŞI HIPERPARATIROIDISMUL

Agenţi calcimimetici sunt molecule organice mici care acţionează ca activatori allosterici ai receptorilor nivelului de calciu (CaSR). În celulele paratiroide , aceştia scad pragul receptorilor activaţi de nivelul calciului ionic extracelular şi diminuează secreţia de parathormon (PTH). Asfel, compuşii calcimimetici reprezintă o nouă metodă de a controla excesul secreţiei de PTH în diferitele circumstanţe clinice, cum ar fi hiperparatiroidismul (SHPT) secundar insuficienţei renale cornice. Trialuri clinice au demonstrate că agentul calcimimetic cinacalcet hidroclorid este eficient în scăderea nivelurilor serice de PTH, fără a determina creşterea nivelurilor serice ale calciului sau fosforului, la adulţii cu hemodializă cronică şi SHPT. După tratament, nivelul fosforului şi valoarea produsului ionilor calciu-fosfor în ser adesea scade, ca şi nivelurile de PTH. Rezultatele studiilor experimentale sugerează că agenţii calcimimetici pot, deopotrivă, să împiedice hiperplazia glandelor paratiroide, ca o componentă integrală a SHPT datorat insuficienţei renale cornice. Prin urmare, agenţii calcimimetici apar a avea un important potenţial în strategiile terapeutice pentru SHPT (Goodman WG. Calcimimetic agents and secondary hyperparathyroidism : rationale for use and results from clinical trials. *Ped Nephrol* 2003 ; 12 : 1206-1210).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 1

STUDIU RETROSPECTIV AL DISTRIBUŢIEI METASTAZELOR OSOASE PE 420 DE SCINTIGRAME "CORP ÎNTREG"

V. Rusu[1], L.V. Boiculese[2], Cipriana Ştefănescu[1], D. Hountis[1], Mihaela Costin[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Biofizică şi Medicină Nucleară
2 Disciplina de Informatică Medicală
3 Institutul de Informatică Teoretică Iaşi

A RETROSPECTIVE STUDY OF BONE METASTASES DISTRIBUTION ON 420 WHOLE BODY SCANS (Abstract): 420 patients with cancer of breast, prostate, lung and colon were investigated through 99mTc Methylen-diphosphonate whole body scintigraphy. The presence of pathologic radiotracer uptake was qualitatively and quantitatively analyzed in order to establish the metastases distribution. Patient selection was realized over 2455 whole body scintigraphies effectuated between 1998 and 2001 in our Nuclear Medicine Service. All selected cases were metastases with known origin primary cancer. Results: Using the Qui-square Test we have compared the frequency of nine well delimited skeleton regions involved like metastatic site in the different cancer types. We have found a significant statistic difference of the range of frequency only between breast and prostate cancers as well as between pulmonary and prostate cancers. The mean number of the metastatic involved skeletal regions was significantly greater in breast and prostate cancers in comparison with lung and colon cancers ($p<0.0001$). The higher metastases site frequency was the rachis, than the pelvis, the ribs and the sternum. The skull metastases localization is more frequent in breast cancer in comparison with all other cancers (7.67% versus less than 4% in other cancer types). The pelvis was more involved for the metastatic process in prostate neoplasm. On the other hand, the highest mean anatomic sites number per patient was found in breast cancer (5.7) and prostate cancer (4.8) related to colon (3.3) and lung (3.0) cancers. Conclusions: Even some particularities were evident, in our study, between the metastases distribution in these four cancer types, the data are not sufficient to sustain the existence of a characteristic pattern related to the primary cancer origin. Metastases localization could be, however, related to the metastazation mechanism. **Key words**: WHOLE BODY BONE SCAN, BONE METASTASES PATTERN, CANCER

Am analizat, retrospectiv, distribuţia metastazelor osoase pe un număr de 420 scintigrame osoase pozitive pentru 4 tipuri de cancere metastazate din grupul de cancere denumite osteofile: neoplasm mamar (221 cazuri), neoplasm de prostată (127 cazuri), neoplasm pulmonar (51 cazuri), neoplasm de colon (21 cazuri). Analiza distribuţiei în boala metastatică s-a făcut pornind de la 9 regiuni scheletale alese în acord cu o serie de studii din literatură (1, 2). Aceste regiuni sunt: craniu, rahis (cervical, dorsal, lombar), coaste - stern, claviculă - omoplat, humerus, pelvis, femur.

Fiecare scintigramă osoasă a fost examinată de 2 medici specialişti în medicină nucleară: un medic în momentul efectuării scintigramei osoase (scintigramele provenind din arhiva Serviciului de Medicină Nucleară, Spitalul „Sf. Spiridon" Iaşi, perioada 1997 - 2002) şi un al doilea medic după stabilirea criteriilor de selecţionare a pacienţilor pentru realizarea lotului de studiu, în perioada redactării prezentei lucrări. Acest procedeu este justificat şi utilizat în cazul scintigrafiei chimice, datorită caracterului funcţional al acestuia, spre deosebire de metodele radiodiagnostice, incluzând CT care oferă în deosebi informaţii cu caracter structural. Concordanţa dintre rezultatele stabilite de cei doi medici a fost considerată bună încadrându-se în intervalul considerat în literatura de specialitate (1) ca fiind corespunzător acestui calificativ, scorul k (reprezentând 95% interval de confidenţă pentru indicele k statistic calculat, pentru descrierea situsurilor patologice găsite pe scintigrama osoasă) fiind cuprins între 0,81 - 1,0.

LOT DE PACIENŢI

Pacienţii au fost investigaţi în serviciul de Medicină Nucleară al Spitalului Universitar „Sf. Spiridon" Iaşi, în urma solicitării unor servicii clinice (sau ambulator policlinică) după cum urmează:

- secţiile Oncologie şi radioterapie ale Spitalului Universitar „Sf. Spiridon"
- spitalele de obstetrică ginecologie „Cuza Vodă" şi „Elena Doamna"
- secţia de Urologie a Spitalului „C.I. Parhon"
- Spitalul de Pneumologie şi Ftiziologie, din Iaşi.

Vârsta medie a pacienţilor cuprinşi în lot a fost de 53 de ani cu extreme între 30 de ani şi 74 de ani.

Structura lotului pe sexe a fost: F/M = 272/148.

PROTOCOL SCINTIGRAFIC

S-au injectat între 15 - 25 mCi (740 - 925 MBq), respectiv 20 mCi pentru un pacient de 70 kg (2) intravenos lent (în 30 de secunde). Administrarea s-a realizat i.v. brahial, de partea opusă tumorii primare dacă aceasta este cunoscută (pentru neoplasmul mamar şi pulmonar).

Pentru toti pacienţii s-au efectuat scintigrame osoase tardiv, la 2-4 ore după injectare (imagini corp întreg şi statice).

REZULTATE ŞI STATISTICĂ

S-au comparat distribuţiile pe cele 9 regiuni ale scheletului - menţionate anterior, alese conform datelor din literatură (2,3,4) pentru cele patru tipuri de neoplazii din lotul de studiu şi anume cancerul de pulmon, prostată, mamar şi colon. Comparaţiile au fost realizate două câte două în toate combinaţiile existente.

Datorită faptului că există 9 zone de studiu în zona scheletului s-a aplicat metoda statistică de comparare a proporţiilor pentru populaţii multinomiale. Am folosit statistica χ^2 pentru verificarea ipotezei nule (proporţiile sunt egale în cele două populaţii). Populaţiile sunt determinate de tipul de cancer de studiu. S-a realizat un tabel de forma tabelului I.

Oij reprezintă valoarea observată (valoare numerică absolută determinată prin studiul scintigramei osoase).

Am urmărit să determinăm dacă proporţiile sunt egale în cadrul claselor pentru populaţii diferite verificând astfel dacă tipul de cancer are influenţă sau nu în distribuţia situsurilor pe regiunile scheletului.

S-a calculat statistica *Chi-pătrat* cu formula:

$$\chi^2 = \sum_i \sum_j \frac{(Oij - Eij)^2}{Eij}$$

TABELUL I

	Clasă1 (craniu)	Clasă2 (cervical)	...	Clasă k	Total
Populaţie1 (neoplasm mamar)	O11	O12	...	O1k	R1=O11+...+O1k
Populaţie 2 (neoplasm de prostată)	O21	O22	...	O2k	R2=O21+...+O2k
Total	C1	C2		Ck	N=R1+R2

(în care semnificaţia variabilelor este : *i* - reprezintă numărul de populaţii ; *j* - este numărul de clase ; *Eij* - este valoarea calculată a frecvenţei absolute - expected value - $Eij = Cj * Ri / N$).

Comparând distribuţia pe situsuri în cazul cancerului mamar (reprezentată în fig.1) cu cel de prostată (reprezentată în fig. 2) s-a obţinut valoarea $\chi^2=62,86$ şi, echivalent, nivelul de semnificaţie $p_{echiv.}=1,27E\text{-}10$. Pentru o încredere în test de 95% deci o semnificaţie de 5% valoarea tabelată pentru 8 grade de libertate

$(\upsilon = (nr.pop. - 1) * (nr.clase - 1) = 8)$

este $\chi^2(0,95,8)=15,5$. Valoarea calculată este mai mare ca valoarea tabelată, ceea ce implică existenţa unei diferenţe semnificative între proporţiile celor două populaţii pe regiunile de studiu. Această concluzie reiese şi din faptul că valoarea nivelului de semnificaţie $p_{echiv.}$ este mai mică decât 0,05 (valoare acceptată ca suficientă pentru test).

Se observă că frecvenţa cea mai mare o au localizările coaste-stern şi coloană vertebrală dorsală în cancerul mamar

În cancerul de prostată cea mai frecventă localizare o constituie pelvisul, la distanţă faţă de orice alte localizări (în ordine : coloana lombară, dorsală etc.)

Comparând distribuţia generată de cancerul mamar cu cancerul de pulmon (fig. 3) s-a calculat valoarea $\chi^2=1,23$ şi corespunzător $p_{echiv.}=0,99$. În acest caz valoarea chi-pătrat calculată este mai mică decât cea tabelată şi în concluzie nu există diferenţă semnificativă între cele două populaţii. Cu alte cuvinte proporţia metastazelor în grupele determinate de regiunile scheletului nu diferă semnificativ în funcţie de cancerul existent.

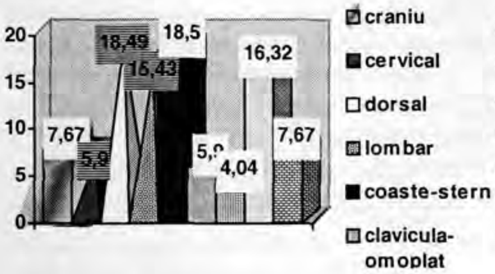


Fig. 1. Distribuţia metastazelor pe 9 regiuni ale scheletului în cancerul mamar

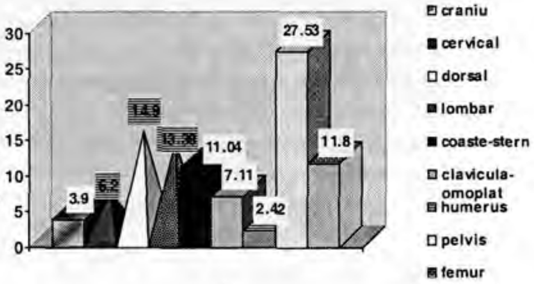


Fig. 2. Distribuţia metastazelor pe 9 regiuni ale scheletului în cancerul de prostata

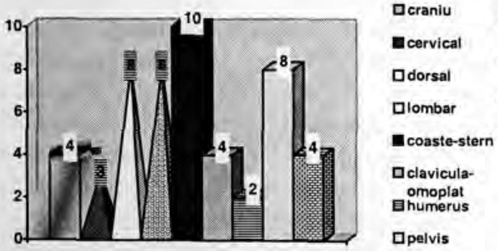


Fig. 3. Distribuţia metastazelor osoase în cancerul pulmonar

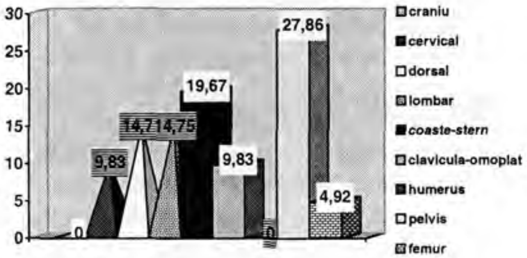


Fig. 4. Distribuţia metastazelor osoase în cancerul de colon. Pelvisul este cea mai frecvent implicata regiune.

S-a analizat, de asemeni, diferenţa între cancerul de pulmon şi cel de prostată, din punct de vedere al numărului situsurilor detectate pe grupe ale scheletului. După cum era şi de aşteptat diferenţa este semnificativă, valoarea calculată $\chi^2=10,86$ fiind mai mare ca cea tabelată (5,15).

CONCLUZII

1. Chiar dacă o serie de particularităţi sunt evidente, acestea nu sunt suficiente pentru a susţine existenţa unui pattern de metastazare în relaţie cu neoplasmul primar.

2. În ceea ce priveşte localizarea metastazelor, în studiul de faţă cele mai frecvent implicate regiuni au fost pelvisul şi coloana vertebrală. Acest fapt poate fi pus în relaţie cu mecanismul procesului de metastazare (5,6).

3. Frecvenţa de implicare a celor 9 regiuni scheletice considerate este în mare măsură, în concordanţă cu datele existente în literatura de specialitate (7-10). Diferenţele observate îndeosebi în cancerul de prostată pot fi explicate prin depistarea mai tardivă a neoplaziilor în ţara noastră, în relaţie cu adresabilitatea mai scăzută a pacienţilor la medic sau cu solicitările uneori limitate ori tardive pentru efectuarea scintigrafiei corp întreg. Aceasta şi ca o consecinţă a insuficienţei dezvoltări a reţelei de Medicină Nucleară (11).

4. Intensitatea de captare : metastazele oaselor lungi prezintă cea mai mare intensitate de captare ; indicele de captare descreşte în ordinea : coloană vertebrală, coaste, alte localizări.

5. Eterogenitate : metastaze frecvent omogene sunt cele localizate pe coaste şi tibie ; frecvent eterogene sunt cele localizate pe stern, coloană vertebrală, pelvis, femur.

BIBLIOGRAFIE

1. Conroy T, Mallissard L, Dartois D et al. Histoire naturelle et évolution des metastases osseuses. A propos de 429 observations. *Bull Cancer* 1988 ; 75 : 845-847.
2. Elgazzar AH, Shebab D, Malki A, Abdulla M. Musculoskeletal System. In : Elgazzar A eds. *The pathophysiologic basis of Nuclear Medicine*. Berlin, Heidelberg : Springer-Verlag, 2001, 88-126.
3. Becker W. A changing role for bone scintigraphy in oncology : the road from routine imaging screening to patients - based screening. *Eur J Nucl Med* 1998 ; 25 : 1359-1361.
4. Bontoux D, Plazanet F, Azais I. La répartition des métastases osseuses des cancers. Une étude scintigraphiques de 376 cas. *Bull Acad Natl Med* 1998 ; 182 : 997-1009.
5. Harada M, Shimizu A, Nakamura Y, Nemoto R. Role of the vertebral venous system in metastatic spread of cancer cells to the bone. In : Karr JP, Yamanaka H eds. *Prostate cancer and bone metastasis*. New York : Plenum Press, 1992, 83-92.
6. Mundy GR. Mechanisms of bone metastasis. *Cancer* 1997 ; 80 : 1546-1556.
7. Krishnamurthy GT, Tubis M, Hiss J, Blahd WH. Distribution pattern of metastatic bone disease. A need for total body skeletal image. *JAMA* 1977 ; 237 : 2504-2506.
8. Cumming J, Hacking N, Fairhurst J et al. Distribution of bony metastases in prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1990 ; 66 : 411-414.
9. Jacobson AF, Stomper PC, Jochelson MS et al. Association between number and sites of new bone scan abnormalities and presence of skeletal metastases in patients with breast cancer. *J Nucl Med* 1990 ; 31 : 387-392.
10. Morgan JWM, Adcock KA, Donohue RE. Distribution of skeletal metastases in prostatic and lung cancer. Mechanism of skeletal metastases. *Urol* 1990 ; 36 : 31-34.
11. Muşat E, Ştefănescu C, Rusu V. Whole body scintigraphy in breast cancer, diagnostic and follow up. *Rev Med Chir* 1999 ; 103 : 163-169.

LAMBOUL RADIAL (CHINEZ) ÎN CHIRURGIA MÂINII

T. Stamate, A.R. Budurcă, A.N. Lazăr
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica de Chirurgie Plastică şi Reconstructivă
Spitalul Clinic de Urgenţe Iaşi

THE RADIAL (CHINESE) FLAP IN HAND SURGERY (Abstract): The radial (chinese) flap is an fascio-cutaneous flap raised on the volar aspect of the forearm based on the radial pedicle axis which can be used either pedicled or by microsurgical free transfer. In hand and thumb reconstruction, it is used as an island flap vascularized by a reverse flow from the ulnar artery via the palmar arch, keeping the pivot point at the snuff box level. The possibility to raise a composite flap with vascularized bone or tendons make the chinese flap very useful in hand reconstruction. Of the 35 cases presented, there were 30 pedicled and 5 free flaps from the opposite forearm. The island flaps were reverse flow in 30 cases and with proximal pedicle in 5. In 4 cases the flap contained flexor carpi radialis longus tendon, and in 2 cases a bone graft from the radius. The five free radial flaps transferred from the controlateral side were used as flow-through flap. There were no vascular complications. The advantages and disadvantages of the methods are discussed. **Key words**: RADIAL FLAP, HAND, SURGERY

Lamboul radial este un lambou vascularizat de ramurile fascio-cutanate ale arterei radiale la nivelul feţei anterioare a antebraţului, ce au fost utilizat pentru prima dată în clinică în 1978 de Yang şi colaboratorii în China (1). Dată fiind "originea" sa, lamboul radial a fost denumit şi lamboul chinez. Iniţial, lamboul chinez a fost transferat liber prin tehnici microchirurgicale în tratamentul sechelelor postcombustionale la nivelul feţei şi doar ulterior a fost utilizat ca lambou insular cu flux inversat. Meritul autorilor tehnicii este nu numai de a fi oferit chirurgilor plasticieni o metodă foarte fiabilă şi cu mari posibilităţi reconstructive, dar au pus şi bazele principiului lamboului insular cu pedicul distal care ulterior a fost exploatat şi la nivelul altor axe vasculare.

Lucrarea se bazează pe cazuistica primului autor din perioada 1990-2003 care cuprinde 35 de cazuri dintre care 20 lambouri pediculate şi 15 transferuri libere.

BAZELE ANATOMICE ALE LAMBOULUI RADIAL

O mare parte a tegumentelor antebrahiale şi ale porţiunii distale ale braţului sunt vascularizate de artera radială, ce vascularizează şi muşchii lojei anterioare antebraţului şi participă la vascularizaţia mâinii. În ciuda acestui teritoriu de distribuţie întins, artera radială nu este indispensabilă, această caracteristică permiţând ridicarea unui lambou antebrahial bazat pe artera radială fără a compromite vascularizaţia distală.

Teritoriul cutanat vascularizat de artera radială cuprinde două treimi ale feţei anterioare ale antebraţului şi bordul său extern, lăţimea minimă fiind de 10 cm. Alte studii au indicat o suprafaţă cutanată mult mai mare, cuprinzând toată suprafaţa anterioară a antebraţului şi o parte a feţei posterioare.

Vascularizaţia cutanată a acestui teritoriu se face prin intermediul unor artere fascio-cutanate ce nasc de pe bordul extern al arterei radiale (Song, cit. de (5)). Caracterul lor etajat la acest nivel permite modelarea în lungime a întinderii lamboului. Dimensiunile mici ale acestor colaterale fac imposibilă utilizarea lor pentru un transfer microchirurgical.

Sensul fluxului venos diferă în funcţie de modalitatea de utilizare a lamboului (5, 9,10,11). În cazul utilizării lamboului insular cu baza proximal sau a transferului liber al lamboului, drenajul venos se face în sens ortograd prin ambele reţele venoase.

În cazul utilizării lamboului radial insular cu pedicul distal, returul venos este retrograd prin venele satelite ale arterei radiale (13). Pentru a explica fluxul venos retrograd, în sens opus celui impus de valvele venoase, au fost propuse mai multe ipoteze, dar teoria unanim acceptată în prezent este cea propusă de Timmons (1984) (16), conform căreia incompetenţa valvulară este asigurată de îndeplinirea simultană a următoarelor trei condiţii:

a) Presiunea venoasă proximală superioară - în cazul lamboului radial, presiunea venoasă în lambou este de 40 mm Hg, net superioară presiunii venoase la nivelul punctului de pivotarea pediculului.

b) Denervarea fibrelor simpatice vasoconstrictoare - realizată pe toată lungimea venelor comitante prin ridicarea lamboului.

c) Umplerea venoasă distal de valve.

În consecinţă, toate criteriile lui Timmons sunt îndeplinite: segmentul venos proximal cu o presiune mai mare se goleşte în cel mai distal, procesul continuând în cascadă la nivelul punctului de pivotare, unde sângele trece în vena cefalică sau una din tributarele ei.

TEHNICA CHIRURGICALĂ

Examenul preoperator şi planificarea corectă a lamboului sunt esenţiale pentru reuşita intervenţiei. Examenul clinic este esenţial şi vizează evaluarea permeabilităţii arterelor radială şi ulnară şi a importanţei lor funcţionale, în scopul determinării dacă lamboul radial este posibil de ridicat fără a afecta vascularizaţia distală şi include:

a) cercetarea cicatricilor anterioare la nivelul antebraţului;

b) palparea pulsului arterelor radială şi ulnară;

c) testul Allen (18). Este un test dinamic obligatoriu ce permite aprecierea predominanţei arterei ulnare sau radiale în vascularizaţia mâinii. După îndepărtarea sângelui din mână prin ridicarea ei şi închiderea pumnului, examinatorul comprimă arterele ulnară şi radială la nivelul şanţului pulsului şi la intrarea în canalul Guyon, iar apoi solicită deschiderea mâinii şi hiperextensia articulaţiilor metacarpo-falangiene. Examinatorul înlătură compresiunea pe una din artere şi observă viteza de recolorare a palmei. Se repetă testul şi pentru cealaltă arteră. Gelberman (19) a studiat testul Allen pe 800 mâini, găsind următoarele valori: pentru artera radială, umplerea se face normal în 1,4-1,2 secunde; pentru artera ulnară : 2,3 1.00 secunde.

Dacă testul Allen indică posibilitatea sacrificării arterei radiale, nu sunt necesare alte investigaţii paraclinice §5ţ. Dacă testul Allen este dificil de interpretat, se poate apela la echografia Doppler.

TEHNICA OPERATORIE

Lamboul trebuie poziţionat pe faţa anterioară a antebraţului pe bordul său radial, fiind situat în raport cu axul vascular, cu două treimi de partea ulnară şi cu o treime de partea radială.

Disecţia şi transferul lamboului

Tehnica transferului liber al lamboului chinez este detaliată într-un alt articol al autorilor (Stamate), astfel încât vom prezenta doar ridicarea lamboului pediculat.

Pielea se incizează perpendicular pe suprafaţa ei până la nivelul fasciei musculare urmând desenul lamboului. Ridicarea lamboului începe dinspre bordul său ulnar (5). Disecţia pe bordul ulnar se opreşte la nivelul septului intermuscular, după care se continuă de aceeaşi manieră pe bordul radial (fig. 1).

Vasele sunt situate într-o condensare a septului ce separă compartimentele flexorilor şi extensorilor şi care se fixează în profunzime pe radius. Acest sept trebuie secţionat pentru a permite ridicarea pediculului. Pediculul vascular poate fi ligaturat precoce în proximal şi este solidarizat la piele pentru a evita tracţiunea asupra sa în timpul disecţiei lamboului, care se face dinspre proximal înspre distal.

Punctul de pivotare a lamboului poate fi situat la nivelul şanţului pulsului, sau dacă este nevoie, se poate diseca până la nivelul primului spaţiu intermetacarpian, ceea ce aduce un surplus de 5 cm pediculului. Pasajul lamboului până la zona receptoare se face prin tunelizare subcutanată sau după incizarea pielii pe întreg traiectul.

Lamboul radial poate fi ridicat perfect şi pe pedicul proximal pentru a acoperi o pierdere de substanţă la nivelul cotului (fig. 2). O altă posibilitate est de a ridica lamboul insular bipediculat, fără întreruperea continuităţii axului vascular radial.

Acoperirea zonei donatoare se face cu o grefă de piele prelevată în general de la nivelul coapsei. Dimensiunile defectului secundar pot fi reduse utilizând un fir trecut circular intradermic prin marginile zonei donatoare (26).

Variante de lambou radial

Lamboul sensibil poate fi ridicat prin prelevarea nervilor musculocutan şi/sau brahial cutanat intern, ce se anastomozează la un nerv al zonei receptoare sau pot fi interpuşi ca grefe nervoase vascularizate prin anastomozarea lor şi distal.

Lambourile compozite cutaneo-osoase (fig. 3) sau cutaneo-tendinoase permit repararea defectelor tisulare complexe de la nivelul zonei receptoare. În cursul disecţiei lamboului compozit cutaneo-osos (Foucher) (23), se izolează o baghetă osoasă de la nivelul extremităţii distale a radiusului ce este vascularizată de un ram al arterei radiale ce trece prin muşchiul pătrat pronator pentru a ajunge în periostul epifizei radiale. Gracilitatea acestei artere impune prelevarea unei porţiuni din pătratul pronator în jurul ei pentru a nu o leza în timpul disecţiei.

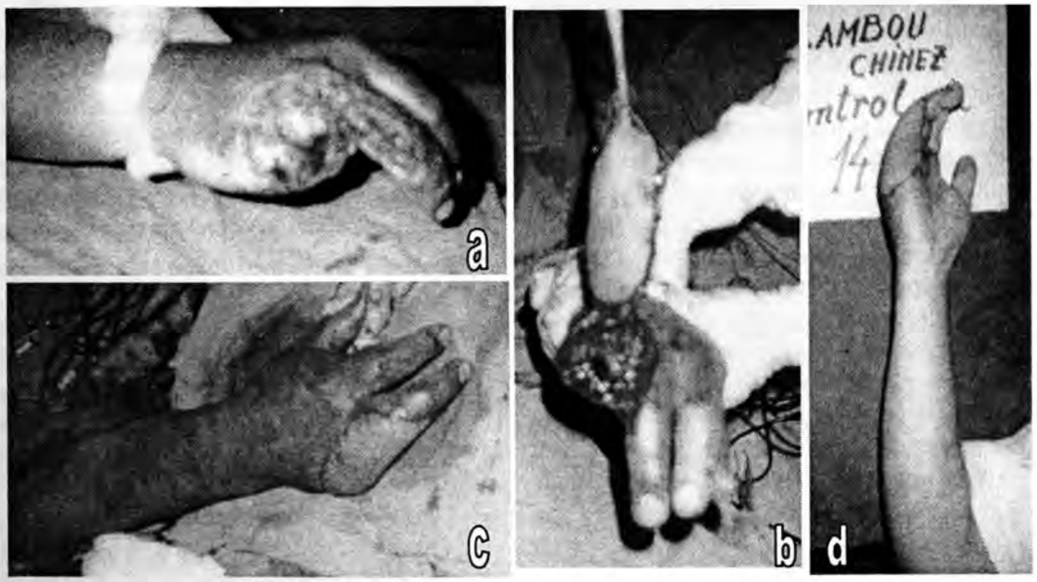


Fig. 1. Lambou radial cu pedicul distal în acoperirea bonturilor de amputaţie D4-D5 : a. aspect iniţial ; b. lamboul ridicat şi tunelizat până la zona receptoare ; c. lamboul suturat, iar dimensiunea zonei donatoare este redusă cu un fir "în bursă" ; d. Rezultat la 14 zile

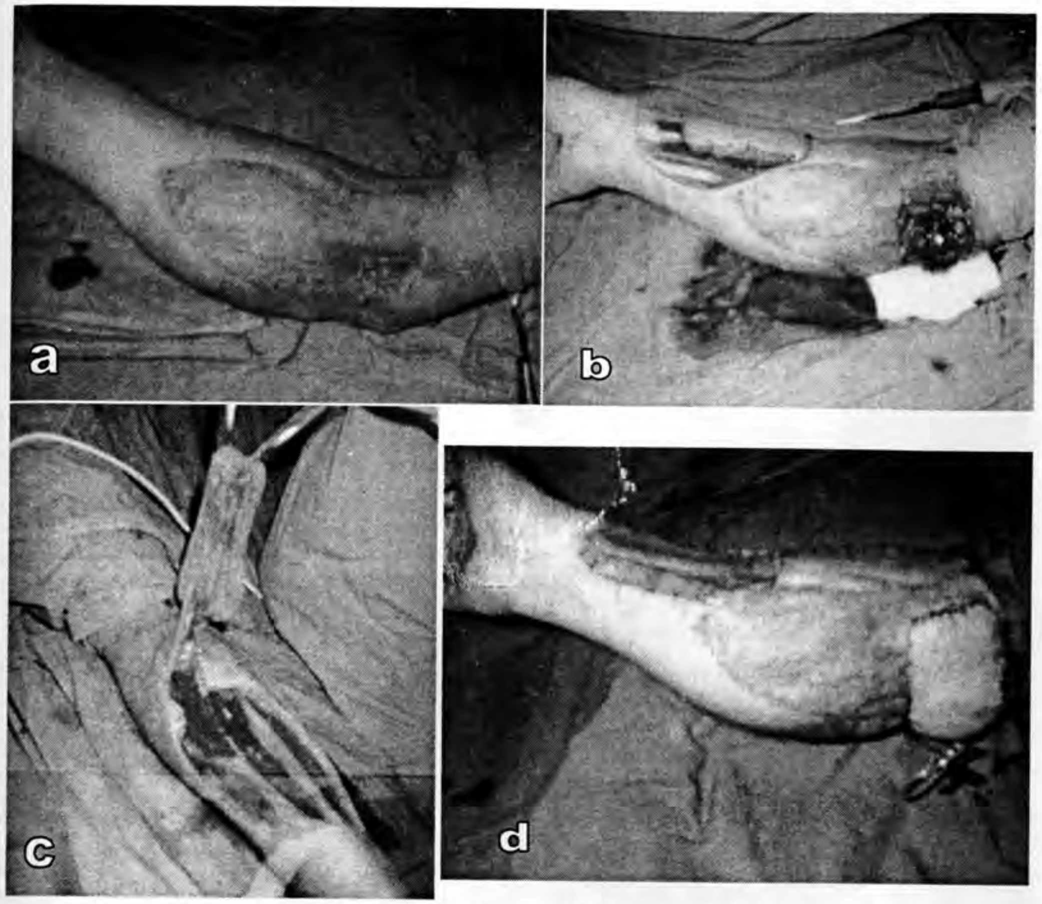


Fig. 2. Lambou radial cu pedicul proximal : a. sechele cicatriceale la plica cotului cu osteită fistulizată epicondil intern humeral ; b. defectul postexcizional şi lamboul desenului ; c. lamboul ridicat ; d. lamboul suturat

Lamboul compozit cutaneo-tendinos include parţial sau total porţiunea tendinoasă a muşchilor flexor radial al carpului, mare palmar sau brahioradial şi ce sunt utilizate ca grefoane vascularizate (fig. 4).

Lamboul radial de rotaţie – vascularizat de arterele perforante, asigură acoperirea defectelor de părţi moi la nivelul feţei volare a pumnului şi treimii distale a antebraţului.

Prezentarea cazuisticii

În intervalul de timp luat în studiu tehnica lamboului radial a fost aplicată la 35 pacienţi, dintre care în 4 cazuri lamboul a fost cu pedicul proximal, în 26 cazuri cu pedicul distal, iar în 5 cazuri a fost liber

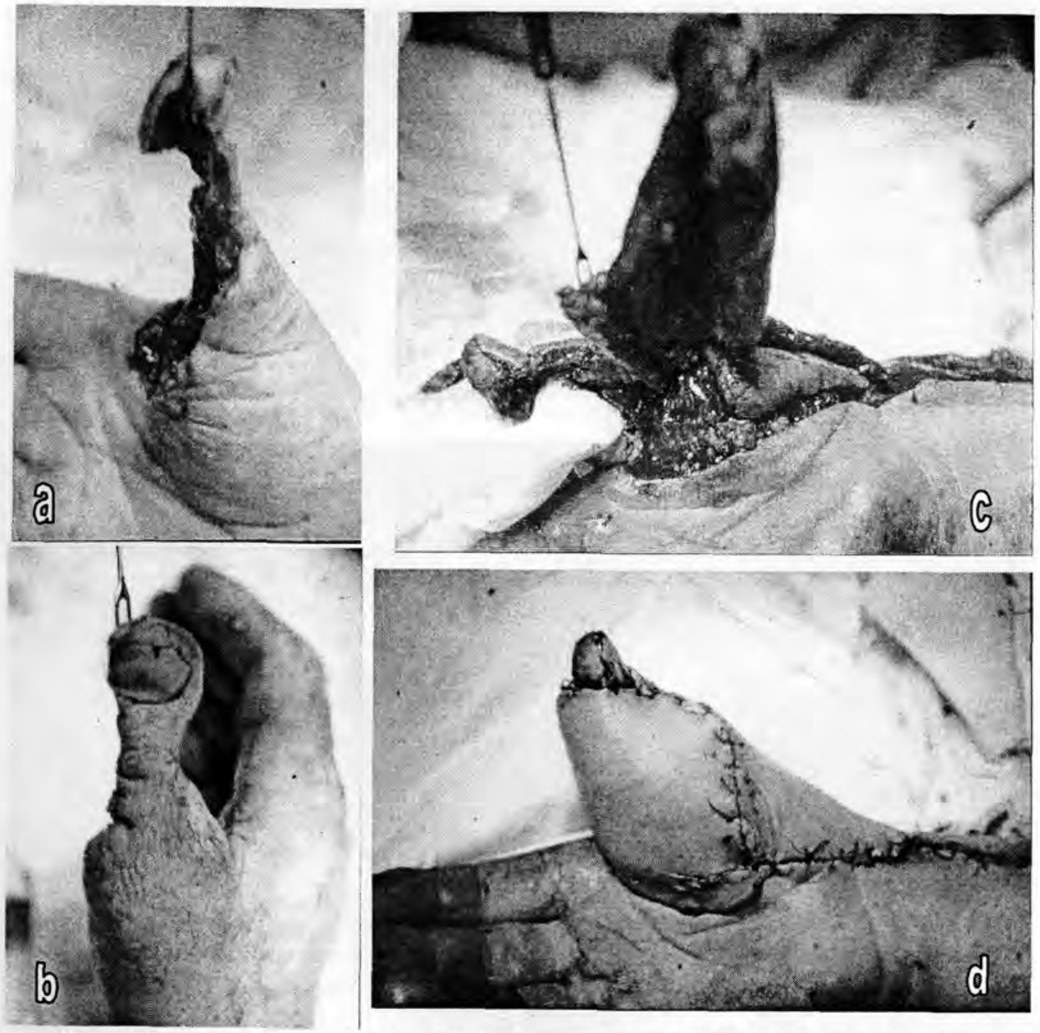


Fig. 3. Reconstrucţia osteoplastică a policelui cu lambou chinez compozit : a, b. amputaţia incompletă a policelui, cu păstrarea unghiei ; c. lamboul radial osteo-cutan ; d. aspect final

transferat de la antebraţul controlateral. În 4 cazuri a fost utilizat la nivelul policelui, în 6 cazuri la nivelul mâinii, iar în 3 cazuri la antebraţ. Vârsta pacienţilor a fost cuprinsă între 12 şi 50 ani, cu o medie de 31 ani. În nici unul dintre cazurile de utilizare pediculată nu s-au înregistrat complicaţii vasculare. Lambourile cu pedicul distal au prezentat un grad de edem mai accentuat în primele două-trei zile, după care s-au acomodat fluxului venos revers.

În 6 cazuri lambourile au fost compozite : în 4 cazuri în lambou au fost incluse tendonul marelui palmar ce a fost utilizat ca grefă tendinoasă vascularizată în repararea tendoanelor extensoare ale policelui sau ale degetului, iar în două cazuri am utilizat lamboul compozit cutaneo-osos pentru reconstrucţia osteoplastică a policelui (fig. 3).

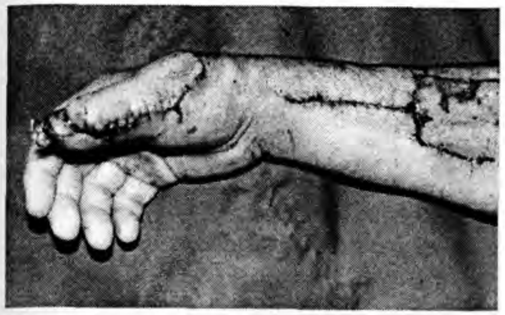


Fig. 4. Lambou radial compozit cu tendon mare palmar pentru reconstrucţia extensorului lung de police

Pentru transferurile libere, indicaţiile au fost reprezentate în 3 cazuri de sechele cicatriceale complexe cu defecte de de nervi median şi cubital, la care lamboul asigura patul vascular pentru grefele nervoase, iar în două cazuri au fost utilizate în urgenţă amânată la pacienţi cu electrocuţii (fig. 5). Nu au existat complicaţii vasculare, cu excepţia unui singur caz la care la 48 de ore au apărut semne de congestie venoasă ce au impus reintervenţia pentru refacerea anastomozelor venoase, ceea ce a permis supravieţuirea lamboului.

DISCUŢII

Avantajele lamboului radial

A) Textura cutanată. Prin vecinătatea zonelor donatoare şi receptoare, calitatea pielii lamboului chinez este foarte apropiată de cea a mâinii. Grosimea pielii este de aproximativ 3 mm, corespunzătoare pielii palmare. Această caracteristică permite acoperirea defectelor mâinii fără a fi necesare şedinţe secundare de degresare. În plus, lamboul poate fi tubulizat, de exemplu, în cazul reconstrucţiei osteoplastice a policelui.

Culoarea pielii este identică cu cea a feţei dorsale a mâinii. Acest aspect este foarte important din punct de vedere estetic, deoarece faţa dorsală a mâinii este cea vizibilă. Elasticitatea lamboului este mare, ca cea a pielii dorsale, asigurând

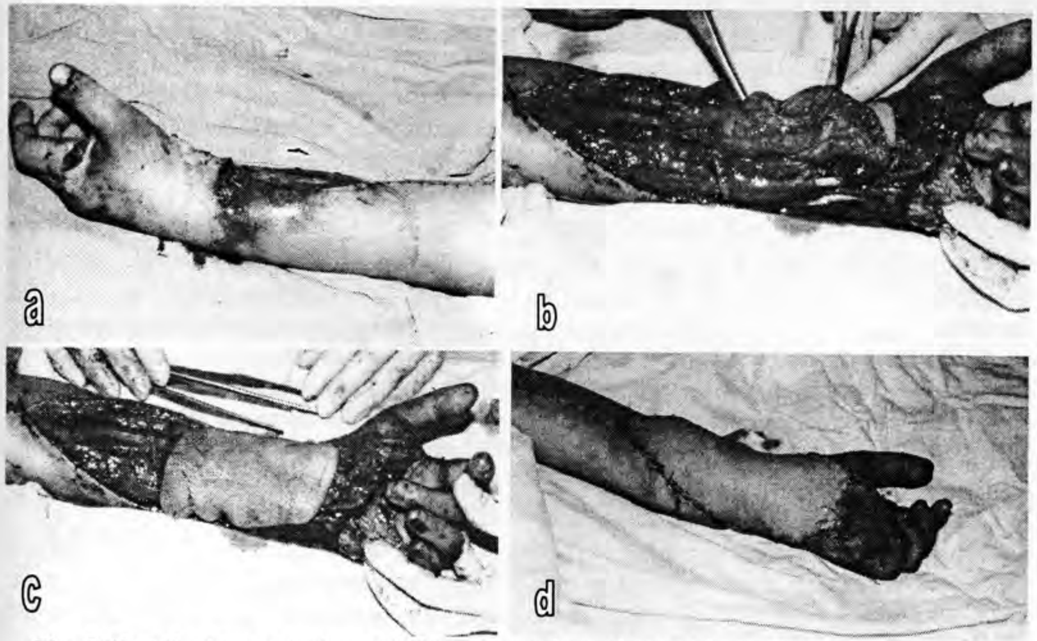


Fig. 5. Transfer liber de lambou radial controlateral : a. electrocuţie membrul toracic stâng ; b. lamboul chinez de pe antebraţul drept cu artera radială interpusă ca by-pass (lambou ***flow-through***) ; **c. lamboul revascularizat ; d. rezultat la 7 zile**

rezerva funcţională necesară asigurării mobilităţii articulare.

B) Suprafaţa lamboului poate fi foarte mare, fiind posibilă ridicarea chiar în totalitate a tegumentelor antebraţului şi porţiunea distală a pielii braţului. Această caracteristică este foarte importantă în defectele tegumentare mari, ca de exemplu în cazul dezmănuşărilor. În plus, zona donatoare permite localizarea lamboului pe antebraţ funcţie de necesităţi.

C) Vascularizaţia este de foarte bună calitate, fiind la originea marii fiabilităţi a lamboului, ridicat fie insular, fie liber. Vascularizaţia lamboului este independentă şi ameliorează aportul sangvin la nivelul zonei receptoare.

D) Un singur timp operator. Această caracteristică este un avantaj major al tehnicii, fiind la baza recuperării funcţionale precoce ce ameliorează reintegrarea socio-profesională

E) Un singur câmp operator, zonele donatoare şi receptoare fiind situate la nivelul aceluiaşi membru. Acesta asigură posibilitatea realizării intervenţiei chirurgicale sub bloc axilar.

F) “Sistemul închis”. Principiul tehnicii închise evită timpii operatori ulteriori şi mai ales evită macerarea şi complicaţiile septice. Acest avantaj este esenţial atunci când operaţia cuprinde şi un timp osos: osteosinteză sau reconstrucţie osteoplastică de police.

G) Problemele microchirurgicale. Lamboul radial insular evită timpul microchirurgical, fapt ce reprezintă un avantaj cert. Aceasta simplifică tehnica şi reduce urmărirea postoperatorie la numai 35 zile. În cazul transferului liber, calibrul mare al arterei radiale şi a venelor sale satelite facilitează realizarea anastomozelor şi reduce complicaţiile vasculare postoperatorii.

H) Confort. Mâna poate fi mobilizată imediat postoperator şi nu este necesară imobilizarea cotului sau a umărului, evitând redorile articulare şi permite menţinerea mâinii în poziţie elevată.

I) Lambou compozit. Posibilitatea de a incorpora în lambou ţesut osos, tendinos, muscular, nervos şi fascial vascularizate reprezintă un avantaj major la nivelul mâinii, unde traumatismele sunt frecvent complexe.

Dezavantajele lamboului chinez

Lamboul radial are trei dezavantaje cu o importanţă inegală:

A) Ligatura arterei radiale, dar principala sursă arterială în vascularizaţia mâinii este însă artera ulnară (Braun) prin intermediul reţelei palmare profunde. Arterele radială şi interosoasă nu au decât un rol secundar.

În absenţa trombozelor la nivelul arterei ulnare, ligatura arterei radiale are puţine repercusiuni vasculare sau funcţionale. Gelberman (8), studiind efectele ligaturii uneia dintre axele vasculare ale antebraţului, afirmă că secţionarea arterei radiale sau ulnare este la originea unor modificări hemodinamice uşoare la nivelul mâinii, fără semne de ischemie sau de intoleranţă la frig, artera intactă fiind capabilă să asigure fluxul sangvin. Până în prezent nu a fost semnalat nici un caz de necroză sau de tulburări circulatorii la nivelul degetelor după ridicarea lamboului radial. În consecinţă, sacrificarea arterei radiale nu este contraindicată dacă testul Allen certifică funcţionalitatea arterei ulnare (5).

În cazul ridicării lamboului radial liber, artera radială este uşor de reconstruit cu un grefon venos inversat şi cu anastomoze termino-terminale. În cazul utilizării lamboului radial pediculat, reconstrucţia axului arterial este mai dificilă, deoarece necesită în distal o anastomoză termino-laterală.

Restabilirea continuităţii arterei radiale fiind tehnic posibilă, problema care se pune este cea a eficienţei sale. Gelberman a demonstrat că o microanastomoză, chiar realizată în condiţii optime, se trombozează dacă vasul nu este absolut funcţional. În aceste condiţii, majoritatea autorilor indică grefarea arterei radiale doar în anumite circumstanţe: ridicarea lamboului radial liber; necesitatea existenţei unei artere receptoare pentru un transfer liber ulterior.

B) Sechelele la nivelul zonei donatoare sunt determinate de necesitatea grefării zonei donatoare. Sechelele clasice determinate de grefele de piele sunt date de aderenţele la patul receptor, dar acestea nu determină tulburări funcţionale la nivelul pumnului sau mâinii (40). În plus, retracţia secundară a grefei reduce suprafaţa zonei donatoare, diminuând sechelele estetice.

Insensibilitatea zonei donatoare: în timp, grefa de piele subţire capătă o sensibilitate de protecţie ce este suficientă pentru antebraţ. Unii pacienţi acuză o hipersensibilitatea grefei.

Aspectul estetic modest este mai puţin important, zona donatoare fiind mai uşor de ascuns sub îmbrăcăminte. În plus, pacienţii cu traumatisme complexe ale mâinii acuză rar aspectul estetic.

Sechelele la nivelul zonei donatoare pot fi diminuate prin două metode: reducerea dimensiunilor defectului secundar, fie prin sutura directă a marginilor defectului, fie prin trecerea unui fir în surjet circular intradermic prin bordurile defectului; plasarea secundară de expanderi tisulari, care, după înlăturarea lor, să permită închiderea directă a defectului.

C) Pilozitatea la nivelul lamboului. Atunci când există, pilozitatea persistă pe lambou, fiind un inconvenient atunci când este utilizat la nivelul palmei. Când este utilizat pe faţa dorsală a mâinii, pilozitatea lamboului nu pune probleme estetice.

BIBLIOGRAFIE

1. Yang G-F, Gao ZY, Liu X-Y, Jiang S-X, He S-P. Forearm free skin flap transplantation: a report of 56 cases. *Br J Plast Surg 1998*; 61: 139-141.
2. Paturet G. *Traite d'anatomie humaine*. Tome 2. Paris: Masson et Cie, 1951.
3. Rouviere H. *Anatomie humaine descriptive et topographique*. Tome III. Paris: Masson et Cie, 1962.
4. Testut L. *Traite d'anatomie humaine*. Paris: Doin, 1921
5. Foucher G, Merle M. The radial forearm flap in hand surgery. In: Hentz VR eds. *Pedicled flaps of the upper limb*. London: Martin Dunitz, 1992, 89-100.
6. Jacob Y. Le lambeau chinois a l'avantbras. Etude anatomique. *Bull Assoc Anat* 1983; 3: 196-204.
7. Foucher G, Van Genechten F, Merle M, Michon J. Compound radial artery forearm flap in hand surgery: Original modification of chinese forearm flap. *Br J Plast Surg* 1984; 45: 139-148.
8. Gelbermen RH, Panagis JS et al. The arterial anatomy of the human carpus. *J Hand Surg* 1983; 10: 367-382.
9. Braun FM, Hoang Ph, Merle M. Technique et indications du lambeau antebrachial en chirurgie de la main. A propos de 33 cas. *Ann Chir Main* 1985; 24: 85-97.
10. Timmons MJ. The vascular basis of the radial forearm flap. *Plast Reconstr Surg* 1986; 77 (1): 82-92.
11. Soutar DS, Tanner NSB. Radial forearm flap in management of soft tissue injuries of the hand. *Br J Plast Surg* 1984; 9: 18-26.
12. Foucher G, Gilbert A, Merle M et al. Le lambeau radial chinois. In: Tubiana R eds. *Traite de chirurgie de la main*. Vol. 2. Paris: Masson et Cie, 1984.
13. Stewart DH, Puckett CL. Is reverse venous flow safe in free flap transfer? A dilemma with the radial forearm flap. *Plast Reconstr Surg* 1992; 89 (1): 237-242.
14. Lin SD, Lai CS, Chiu CC. Venous drainage in the reverse forearm flap. *Plast Reconstr Surg* 1984; 74 (2): 508-512.

15. Wee JTK. Venous flow in the distally pedicled radial forearm flap : anatomical, physiological and surgical considerations. In : Hentz VR eds. *Pedicled flaps of the upper limb*. London : Martin Dunitz, 1992, 101.
16. Timmons MJ. William Harvey revisited : reverse flow through the valves of the radial forearm veins. *Lancet* 1984 ; 8399 : 394-395.
17. Lamberty BGH, Cormack GC. The forearm angiotomes. *Br J Plast Surg 1990* ; 70(1) : 198-240.
18. Allen EV. Trombangeitis obliterans. Method of diagnosis of chronic occlusive arterial lesions distal to the wrist with illustrative cases. *Am J Med Sci* 1929 ; 3 : 237-244.
19. Gelberman RH, Blasingame JP. The timed Allen test. *Trauma* 1981 ; 54 : 477-479.
20. Dragomir CV. Chirurgie plastică şi reparatorie. Noţiuni fundamentale. Vol. 1. Iaşi : Ed. Junimea, 1980.
21. Harii K. *Microvascular tissue transfer. Fundamental techniques and clinical applications*. Tokio, New York : Igaku Shoin, 1983, 94-100.
22. Foucher G, Van Genechten F, Merle M. Single stage thumb reconstruction by a composite forearm island flap. *J Hand Surg* 1984 ; 9 (2) : 245-248.
23. Soutar DS, McGregor IA. Radial forearm free flap for intraoral reconstruction. In : Strauch B, Vasconez LO, Hall-Findlay EJ eds. *Grabb's Encyclopedia of Flaps*. Vol. I. Boston, Toronto, London : Little Brown and Company, 1990, 566-573.
24. Biermer E, Stock W. Radial artery skin and osteocutaneous flap. In : Strauch B, Vasconez LO, Hall-Findlay EJ eds. *Grabb's Encyclopedia of Flaps*. Vol. III. Boston, Toronto, London : Little Brown and Company, 1990, 1117-1120.
25. Stamate T, Ciuc C, Lazăr A, Budurcă AR, Guguilă M, Buţă M. Lamboul chinez în insulă ca metodă de acoperire cutanată a mâinii. Al XVII-lea Congres Naţional al Societăţii Române de Chirurgie, Iaşi, 1993.
26. Hentz VR. Muscle and musculocutaneous flaps of the Forearm and hand. In : Hentz VR eds. *Pedicled flaps of the upper limb*. London : Martin Dunitz, 1992, 69-80.
27. Lamberty BGH, Cormack GC. The arterial anatomy of the upper limb skin flaps. In : Hentz VR eds. *Pedicled flaps of the upper limb*. London : Martin Dunitz, 1992, 17-38.
28. McGregor IA, Jackson IT. The groin flap. *Br J Plast Surg* 1972 ; 25 (1) : 3-16.
29. Chuang DCC, Colony LH, Chen HC, Wei FC. Groin flap design and versatility. *Plast Reconstr Surg* 1989 ; 84 (1) : 100-107.
30. Cormack MC. The antecubital forearm flap. In : Hentz VR eds. *Pedicled flaps of the upper limb*. London : Martin Dunitz, 1992, 81-88
31. Masquelet AC, Penteado CV. The posterior interosseous flap. In : Hentz VR eds. *Pedicled flaps of the upper limb*. London : Martin Dunitz, 1992, 112-118.
32. Becker G, Gilbert A. The dorsal ulnar artery flap. In : Hentz VR eds. *Pedicled flaps of the upper limb*. London : Martin Dunitz, 1992, 129-134.
33. Holevich-Madjarova B, Paneva-Holevich E, Topkarov V. Island flap supplied by the dorsal branch of the ulnar artery. *Plast Reconstr Surg* 1991 ; 87 (3) : 562-566.
34. Daniel RK, Taylor GI. Distant transfer of an island flap by microvasular anastomosis : a clinical technique. *Plast Reconstr Surg* 1973 ; 52 (2) : 111-117.
35. Hentz VR, Pearl RM. Reconstruction de la main apres avulsion dorsale de tous les tissus mous. Un transfert libre cutaneotendineux. *Ann Chir Main* 1987 ; 31 (4) : 57-61.
36. Stamate T, Lazăr A, Budurcă AR, Guguilă M, Diaconu E. Utilizarea transferului liber de lambou Hentz într-un caz de reconstrucţie a feţei dorsale a mâinii. Al XVII-lea Congres Naţional al Societăţii Române de Chirurgie, Iaşi, 1993.
37. Rocalde Rocha JF, Nassif T. Scapular and parascapular pedicle flaps. In : Hentz VR eds. *Pedicled flaps of the upper limb*. London : Martin Dunitz, 1992, 39-46.
38. Masquelet AC, Rinaldi S. The posterior upper arm flap. In : Hentz VR eds. *Pedicled flaps of the upper limb*. London : Martin Dunitz, 1992, 63-68.
39. Holevich Madjarova B. The Chinese flap in hand surgery. *Acta Chir Plast* 1990 ; 32 (1) : 1-10.

40. Hallock GC, Rice DC, Keblish PA. Restoration of the foot using the radial forearm flap. *Ann Plast Surg* 1988 ; 21 (5) : 14-25.
41. Stamate T, Sîrbu P, Lazăr A, Budurcă AR, Guguilă M. Reconstrucţia tendonului achilian prin transfer liber compozit de lambou chinez. Al XVII-lea Congres Naţional al Societăţii Române de Chirurgie, Iaşi, 1993.
42. Nohira K, Shintomi Y, Sugihara T, Ohura T. Replacing losses in kind : improved sensation folowing heel reconstruction using the free instep flap. *J Reconstr Microsurg* 1989 ; 5 (1) : 1-6.
43. Hong G, Steffens K, Wang FB. Reconstruction of the lower leg and foot with the reverse pedicled posterior tibial fasciocutaneous flap. *Br J Plast Surg* 1989 ; 42 (5) : 512-516.
44. Stamate T, Lazăr A, Budurcă AR, Guguilă M. Utilizarea lamboului tibial posterior fasciocutan în insulă în reconstrucţia plantei. Al XVII-lea Congres naţional al societăţii Române de Chirurgie, Iaşi, 1993.

NOUTĂŢI

TRATAMENTUL CU INHIBITORI AI ENZIMEI DE CONVERSIE (ACEI) LA COPII, DUPĂ TRANSPLANT RENAL

Până în prezent, nu sunt disponibile date cu privire la efectele pe termen lung a ACEI asupra funcţionării grefei la copii după transplant renal. Pornind de la acestă constatare, un grup de autori din Viena, au analizat toţi copii care au fost transplantaţi la Universitäts-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Viena, între 1989-1998 şi care au putut fi urmăriţi cel puţin 2 ani după transplant. Copiii trataţi cu ACEI, cei mai mulţi datorită eşecului în tratarea HTA cu alte medicamente, au fost comparaţi cu ceilalţi copii care nu au primit ACEI. Copiii trataţi cu ACEI (n=19) au avut un control semnificativ mai bun al tensiunii arteriale în primul an de urmărire (p<0,05). Copiii cu disfuncţie cronică a alogrefei (n=8), trataţi cu ACEI, au prezentat o stabilizare a funcţiei acesteia, cu creşterea Cl_{Cr} la 50% din cazuri (p<0,01). Potasemia şi hemoglobina au rămas stabile. La un pacient s-a întrerupt tratamentul cu ACEI datorită stenozei de arteră renală. Terapia cu ACEI s-a dovedit eficientă şi sigură în controlul HTA la copiii cu transplant renal, iar la cei cu disfuncţie a grefei s-a remarcat un efect de stabilizare a funcţionării acesteia (Arbeiter K, Pichler A, Stemberger R et al. ACE inhibition in the treatment of children after renal transplantation. *Ped Nephrol* 2004 ; 19 (2) : 222-224).

Mihaela Munteanu

EFECTELE ANTRENAMENTULUI FIZIC ASUPRA ANGIOGENEZEI ŞI CELULELOR ENDOTELIALE

Mecanismele moleculare prin care antrenamentul fizic ameliorează statusul vascular periferic şi central nu sunt pe deplin explicate. Progenitorii medulari ai celulelor endoteliale (EPCs) au fost studiaţi recent în procesele de ateroscleroză, angiogeneză şi protecţie vasculară. La animale de laborator s-a studiat prin fluorescenţă activarea celulelor medulare EPCs după efectuarea unui efort fizic gradat. Numărul celulelor EPCs a crescut în sânge, la animalele supuse efortului, de la 267±19% la 289±22%, după 28 de zile şi o creştere similară a EPCs s-a observat în măduva osoasă şi splină. Exerciţiul fizic a determinat într-o manieră NO-dependentă augmentarea nivelelor serice ale factorului de creştere endotelială şi a redus rata apoptozei EPCs derivate din splină. (Laufs U et al. Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation and enhances angiogenesis. *Circulation* 2004 ; 109 (2) : 220).

Corina Dima-Cozma

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 1

POT AJUTA ALFA-BLOCANTELE SELECTIVE ELIMINAREA CALCULILOR URETERALI AFLAŢI LA JONCŢIUNEA URETERO-VEZICALĂ ?

C. Pricop[1], C. Novac[1], D. Negru[2], Cristina Ilie[3], Adriana Pricop[4], Veronica Tănase[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina Urologie
2 Disciplina de Radiologie şi Imagistică Medicală
3 Spitalul Clinic "C.I. Parhon" Iaşi
4 Spitalul Clinic nr.1 „Sf. Spiridon" Iaşi

CAN SELECTIVE ALPHA-BLOCKERS HELP THE SPONTANEOUS PASSAGE OF THE STONES LOCATED IN THE URETERO-BLADDER JONCTION? (Abstract): The majority of ureteral stones at presentation in hospital are located within the distal ureter. Knowing that only half of the stones 4 to 5,9 mm will pass spontaneously, we tried to see: if we can facilitate this elimination for the stones smaller than 8 mm by selectve alpha-blockers(alfuzosin and tamsulosin) which induce relaxation of the smooth muscle of uretro-trigonal area and if there is any difference between these two drugs, concernig eficiency and tolerance. The inclusion criteria for each group were: *stone size between 4 and 8 mm* -even patients with steinstrasse - and previous, at least 2 weeks of expulsion treatment with nonsteroidal antiinflammatory and antispasmodic agents and Rowatinex. The results were encouraging: almost all the patients eliminated the sones without any pain in the first 5-10 days of treatment (only two patients from alfuzosin group did not tolerate this drug). We belive that both alfuzosin and tamsulosin have a crucial impact in spontaneous painless elimination of the stones smaller than 8 mm located in the uretero-bladder jonction. **Key words**: URETERAL STONES, ALPHA-1-BLOCKERS, SPONTANEOUS PASSAGE

Se ştie că litiaza ureterală are tendinţa de a se impacta în cele mai înguste zone ale ureterului (joncţiunea pielo-ureterală, zona încrucişată de vasele iliace, zona din vecinătatea canalului deferent la bărbat sau ligamentul larg la femeie şi în final în segmentul intramural, la joncţiunea uretero-vezicală). Statistici din SUA, de la mijlocul anilor '90, indicau faptul că, majoritatea calculilor ureterali erau localizaţi pe ureterul distal (75,3%), 15,5% la joncţiunea pielo-ureterală şi doar 9,2% pe ureterul iliac (1). Dacă ţinem cont şi de faptul că litiaza ureterală este cel mai frecvent întâlnită în a treia decadă de viaţă (incidenţa maxim 20-25 ani) şi predominant la sexul masculin (bărbaţi/femei - 3/1) (1), avem o imagine mai clară asupra importanţei şi impactului localizării ureterale pelvine. Din fericire, cei mai mulţi calculi ureterali se elimină spontan. Dimensiunile calculului ureteral reprezintă criteriul principal pe care se bazează strategia tratamentului de expulzie. Se consideră că pentru ca un calcul în drumul lui de la rinichi la vezică să se impacteze trebuie să aibă cel puţin 2mm (2). De altfel un studiu publicat, încă din 1977, în revista Urology (3), susţine pe baze statistice că 90% din calculii mai mici de 4mm se elimină spontan şi doar 50% din calculii ureterali, cu diametrul între 4 şi 5,9mm, nu se elimină spontan. Aceste date confirmate ulterior şi de alţi autori susţin, indirect, şi un alt adevăr: 10% din calculii sub 4mm diametru şi 50% din calculii cu diametrul de 4-5,9mm au nevoie de o manevră endourologică pentru eliminare, clasicul tratament de expulzie fiind ineficient! În februarie 2002 (4), o echipă de urologi din Ungaria, raportau rezultate foarte încurajatoare privind aportul medicaţiei alfa-1-blocante (alfusosin) la facilitarea eliminărilor de calculi ureterali pelvini. Confruntându-ne cu multe cazuri de litiază ureterală pelvină şi având în vedere că eliminarea spontană este varianta cea mai puţin agresivă pentru pacient, am demarat cercetarea impactului alfablocantelor selective asupra eliminării calculilor ureterali pelvini şi putem spune că rezultatele au răsplătit eforturile.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am plecat de la premiza că, blocând medicamentos receptorii alfa1 situaţi în zona trigonală, la ambele sexe, vom obţine o relaxare a musculaturii netede a complexului uretrotrigonal, condiţie esenţială a eliminării spontane. Am luat în studiu cele două alfablocante selective care se găsesc şi în farmaciile din ţara noastră: XATRAL (alfuzosin), tablete de 10mg şi OMNIC (tamsulosin), tablete de 0,4mg. Scopurile acestui studiu prospectiv au fost:

1. Evaluarea eficacităţii tratamentului cu alfablocante selective asupra:

- ameliorării/dispariţiei simptomelor deranjante ale calculilor aflaţi la joncţiunea uretero-vezicală (polakiurie, senzaţie de micţiune imperioasă, jenă hipogastrică, tenesme vezicale);
- eliminării spontane (fără alte manevre sau intervenţii endourologice a calculilor localizaţi aici).

2. Evaluarea modului în care pacienţii, dar mai ales pacientele, tolerează medicaţia alfablocantă. Ţinta primordială a tratamentului cu alfablocante a fost şi este desigur ameliorarea/dispariţia simptomelor iritative la pacienţii cu hiperplazie benignă de prostată. Alfa-1-receptorii sunt principalii activatori ai musculaturii netede, aflaţi în număr mai mare la nivelul prostatei, colului şi trigonului vezical. Prin blocarea lor selectivă s-a dorit inducerea relaxării musculaturii netede (şi) a joncţiunii uretero-vezicale. În aceste condiţii, calculul ar fi "eliberat" din "strânsoare" şi ar putea fi evacuat în vezică.

Pentru a putea compara rezultatele am constituit două grupuri de pacienţi:

- pacienţi care au primit ca tratament de expulzie XATRAL + consum abundent de lichide (2-2,5 l/zi) + ROWATINEX 1TBX3/ZI (lotul A)
- pacienţi care au primit OMNIC 1tb/zi + cură de lichide (2-2,5l/zi) + ROWATINEX 1TBX3/ZI (lotul B)

Condiţia principală a intrării în studiu a fost ca pacientul diagnosticat cu litiază ureterală pelvină să fi urmat minim 2 săptămâni de tratament de expulzie cuprinzând antiinflamtorii, antispastice, Rowatinex, consum abundent de lichide, tratament ce s-a dovedit - echografic şi/sau urografic - ineficient. Prezentăm în continuare cele două loturi de pacienţi în tabelele I şi II.

Fiecare lot a cuprins cîte 14 pacienţi cu vârste intre 17 şi 72 de ani, în lotul A fiind 4 iar în lotul B 5 pacienţi peste 50 de ani. Am avut în vedere ca loturile să fie echilibrate, raportat la vârsta pacienţilor şi să cuprindă un număr egal de femei (6 din 14). Calculii au avut dimensiuni cuprinse între 4 şi 8mm, fiecare lot având un număr egal de calculi între 4 şi 6mm (10 pacienţi). Am inclus în studiu pacienţi la care calculul ureteral pelvin era unic, dar şi câte doi (pentru fiecare grup) cu împietruire ureterală pelvină, moderat simptomatică, apărută după ESWL pentru calculi renali sau ureterali voluminoşi. La fiecare pacient s-a

TABELUL I

Lotul A: XATRAL SR (10mg) 1tb/zi

Pacient Vârsta	Jud	Sex	Ø (mm)	UHN	Investig.	Alte tratamente	HTA trat	Toler.	Elim ziua
N.E. 42	IS	F	4	grI	E+UIV	Fr.ESWL	-	buna	7
G.M. 43	IS	M	5	gr.I	E	-	-	buna	5
B.A. 23	IS	M	6	gr.I	E	-	-	Cefalee	10
G.M. 29	IS	F	ST-8	gr.I-II	E+Rs	Fr.ESWL	-	Bună	15
B.A. 68	IS	F	5	gr.I	E	-	HTA oscilat	Nu	X
A.N. 23	IS	F	4	gr.I	E	-	-	Nu	X
MR. 29	BT	M	7	gr. I	Rs+UIV+E	-	-	Bună	7
N.I. 34	IS	F	4	gr.I	E	-	-	Bună	4
I.G. 62	SV	M	8	gr.I-II	Rs+UIV+E	-	HTA	Bună	3
M.C. 21	IS	M	6	gr.I	Rs+UIV+E	Fr.ESWL	-	Bună	5
C.M. 72	BT	F	ST-7	gr.I-II	Rs+UIV+E (Radiotr.)	-	HTA oscilat	Bună	14
B.I. 52	BT	M	4	gr.I	E	-	-	-	3
C.C. 39	IS	M	4	gr.I	E	-	-	-	4
G.I. 17	IS	M	8	gr.I	Rs+UIV+E	Fr.ESWL	-	-	14

TABELUL II

Lotul B: OMNIC 1tb/zi

Pacient Vârsta	Jud	Sex	Ø (mm)	UHN	Investig.	Alte tratamente	HTA trat	Toler.	Elim. ziua
G.V. 37	IS	M	5	gr. I	E+UIV	-	-	Bună	3
L.I. 50	VS	M	8,5	gr. I	E	Fr.ESWL	-	Bună	21
I.C. 30	IS	M	6	gr. I	E+UIV		-	Bună	2
C.V. 51	BT	F	7	gr. I	E+UIV	Fr.ESWL	-	Bună	3
P.M. 50	IS	F	6	gr. I	E		HTA Oscilantă fără trat	Bună	20
C.N. 48	BC	M	5	gr. I	E		HTA	Bună	15
S.M. 59	SV	M	ST-7	gr I-II	E+UIV	Fr.ESWL	-	Bună	2
P.C. 26	IS	M	5	gr. I	E	-	-	Bună	3
C.N. 30	NT	F	4	gr. I	E	-	-	Bună	3
P.M. 62	IS	F	ST-8	gr.II	E+UIV	Fr.ESWL	-	-	10
L.M. 65	NT	F	5	gr. I	E+UIV		HTA oscilantă	Bună	7
D.I. 25	SV	M	7	gr.I-II	E+UIV	Fr.ESWL	-	Bună	6
N.E. 30	NT	F	5	gr. I	-	-	-	Bună	?
C.G. 72	VS	M	6	gr. I	E	-	HTA oscilantă	Bună	7

E-echografie ; UIV-urografie intravenoasă ; Rs-radiografie renală simplă ; UHN-ureterohidronefroză ; ST-împietruire ureterală ; Fr.ESWL-fragment migrat sau restant după litotriţie extracorporeală ; Radiotr.-radiotransparent

efectuat o echografie care a certificat prezenţa calculului la nivelul joncţiunii uretero-vezicale cât şi răsunetul acestuia asupra rinichiului respectiv, exprimat prin ureterohidronefroză grI sau gr II. La 6 pacienţi din lotul A şi la 7 pacienţi din lotul B s-a efectuat şi urografie care a confirmat datele echografice. Fiecare lot a inclus şi pacienţi hipertensivi cunoscuţi, cu valori oscilante ale tensiunii arteriale, care au fost sfătuiţi să-şi monitorizeze zilnic tensiunea la cabinetul medicului de familie.

Odată cu reţeta şi instrucţiunile igieno-dietetice fiecărui pacient i s-a înmânat un chestionar cu diagnosticul unde urma să noteze: data începerii tratamentului, data când a eliminat, evoluţia simptomelor, valorile tensiunii arteriale, felul cum a tolerat medicaţia. Din nefericire, doar o parte din ei s-au întors cu chestionarele completate la toate rubricile, această lipsă de interes pentru aspectul ştiinţific al studiului fiind probabil provocată de eliminarea calculului. Fiecare lot a inclus şi un pacient în vârstă, cu fenomene de prostatism în antecedente, datorate unei hiperplazii benigne de prostată, stadiul I, fără reziduu vezical. De semnalat că pacienţii au continuat să ia medicamentele şi după eliminarea calculului, datorită impactului pozitiv asupra simptomelor provocate de suferinţa prostatică.

Luând în discuţie scopurile acestui studiu, prezentate anterior putem face următoarele afirmaţii:

1. Cu excepţia celor care nu au tolerat tratamentul (două paciente din lotul A), toţi ceilalţi pacienţi au remarcat după prima, sau maxim a doua doză de medicament dispariţia simptomelor care i-au determinat să se adreseze iniţial medicului. Indiferent de lotul studiat, această ameliorare semnificativă sau dispariţie a durerilor a apărut, indiferent de vârstă, sex sau dimensiuni ale calculului chiar şi la pacienţii cu împietruire ureterală ("steinstrasse") după litotriţie extracorporeală (s-a luat în discuţie fragmentul distal, cel mai voluminos, care a provocat împietruirea).

2. Legat de eliminarea calculilor, putem afirma că ambele medicamente şi-au atins scopul. Din lotul A, 6 pacienţi au eliminat calculul în primele 5 zile de tratament, alţi 3 au eliminat după 10 zile de tratament şi alţi 2 pacienţi au eliminat calculul după 14 şi respectiv 15 zile (cele două paciente care nu au putut continua tratamentul cu XATRAL SR au primit în continuare medicaţie antiinflamatorie şi antispastică. Una din ele a eliminat calculul după 20 de zile, iar cealalată nu a revenit la control).Un singur pacient nu a mai revenit la control şi l-am raportat separat.

Din lotul B, 6 pacienţi au eliminat calculul după primele 5 zile de tratament, 4 pacienţi după următoarele 10 zile, 1 pacient după 15 zile, alţi 2 pacienţi eliminând în ziua 20 respectiv 21 de tratament. Menţionez că, în aceste două ultime cazuri era vorba de fragmente migrate pe ureterul pelvin după ESWL pentru calcul bazinetal respectiv ureteral lombar. Şi din acest lot am avut un pacient care nu a revenit la control.

O caracteristică comună celor 2 loturi a fost faptul că pacienţii au eliminat calculii fără dureri deosebite, practic fără să simtă decât o uşoară jenă pe uretră. Una din pacientele lotului A, medic fiind, a fost foarte surprinsă când i s-a comunicat că "piatra" care o necăjea de mai bine de 3 săptămâni a dispărut la echografia de control, după doar 7 zile de tratament. Având în vedere această eliminare "fără zgomot", pentru unii pacienţi a fost destul de greu să consemnăm cu precizie ziua eliminării calculului, motiv pentru care am preferat să grupăm pacienţii pe intervale de timp, când ne-am referit la acest criteriu.

Analizând experienţa noastră cu aceste două alfablocante putem afirma că rata de eliminare la lotul A a fost foarte bună (dar 2 paciente nu au tolerat medicamentul) iar la lotul B din cei 14 pacienţi 13 au eliminat calculul (după maxim 22 de zile). Din fie care lot cite un pacient nu a revenit la control, dar avem motive sa credem ca măcar unul din ei a eliminat spontan calculul ce avea dimensiuni de 5 mm.

3. Ambele alfablocante selective au fost în general bine tolerate cu excepţia a două paciente din lotul A care au relatat despre apariţia la interval de 30 min -1 oră de la prima administrare de XATRAL SR a ameţelilor, cefaleei, greţurilor pe fondul unei

stări generale influenţate, fapt care le-a determinat să întrerupă tratamentul. În lotul B nu au existat pacienţi sau paciente care să acuze simptome ce pot fi puse în legătură cu alfablocantul administrat. Fiecare lot a avut şi 2 pacienţi cu HTA oscilantă, care, erau sub tratament cu Tertensif şi respectiv Sinopril, care au tolerat bine asocierea medicaţiei alfablocante selective, e drept doar pentru 5-7 zile, până la eliminare. În termeni statistici nu am putut decela superioritatea unuia din medicamentele folosite, aşa că le putem considera la fel de active asupra receptorilor musculaturii netede trigonale.

DISCUŢII

Tratamentul de expulzie al calculilor ureterali este o problemă care preocupă comunitatea medicală de mult timp. Ceaiurile diuretice, Rowatinex-ul şi antispasticele şi mai recent medicaţia antiinflamatorie au constituit schema de bază. Nerăbdarea firească a omului modern de a scăpa cât mai repede de "sâcâitoarea piatră" a împins urologii la efectuarea ureteroscopiei retrograde şi pentru calculii de 6-7 mm, consideraţi fără şanse de eliminare. Berenyi şi colab (4) au avut iniţiativa de a studia impactul alfuzosin-ului (XATRAL SR) asupra eliminării spontane a calculilor aflaţi la joncţiunea uretero-vezicală. Lotul studiat, a fost compus din 54 de pacienţi, ce prezentau un calcul ureteral pelvin cu dimensiuni cuprinse între 2 şi 11 mm (15 dintre aceştia aveau un calcul mai mare de 5 mm).

Din lotul pacienţilor incluşi în studiu doar 3 au trebuit să întrerupă tratamentul datorită efectelor secundare (hipotensiune ortostatică, ameţeli, astenie, incontinenţă de stres), dar pentru cei ce l-au tolerat, eliminarea s-a produs în medie după 6 zile.

Discutând despre problema eliminării calculilor ureterali pelvini se naşte, firesc, întrebarea: cum putem demonstra că "intervenţia" alfablocantului a fost decisivă pentru evacuarea calculului? Pentru a cuantifica cât mai bine acest efect am inclus în cele două loturi doar pacienţi care au urmat minim 2 săptămâni de tratament de expulzie şi la care antiinflamatorul, antispasticul şi Rowatinex-ul nu au rezolvat problema. Vrem să subliniem faptul că, mai ales pacienţii la care s-a practicat o şedinţă de ESWL în antecedente, pentru un calcul bazinetal sau ureteral lombar, au fost bine instruiţi în privinţa tratamentului de expulzie, iar eliminările anterioare de fragmente i-au încurajat să urmeze tratamentul foarte strict.

CONCLUZII

Deşi este dificil de formulat concluzii după un număr relativ redus de cazuri, putem afirma că efectul de relaxare a musculaturii netede uretrotrigonale obţinut sub tratament cu alfablocante selective (alfuzosin şi tamsulosin) are consecinţe benefice nu numai asupra simptomatologiei -determinate de calculul ureteral pelvin - cât şi asupra eliminării acestuia. Ambele medicamente s-au dovedit la fel de eficiente în condiţiile în care tamsulosin-ul (OMNIC) a fost mai bine tolerat decât alfuzosin-ul (XATRAL SR). Indiferent de lotul din care au făcut parte, toţi pacienţii cu eliminări spontane în antecedente au relatat că, sub tratamentul cu alfablocante a fost cea mai facilă şi mai puţin "zgomotoasă" eliminare de calculi. Ar fi de menţionat şi faptul că toţi pacienţii cu hipertrofie benignă de prostată, în faza de prostatism, incluşi în studiu, au semnalat şi o certă ameliorare a simptomatologiei vezicale (datorită suferinţei prostatice), fapt ce i-a motivat să continuie tratamentul, sub supraveghere medicală.

Costurile tratamentului au fost rezonabile : 13.400 lei o tabletă de OMNIC şi 15.000 lei o tabletă de XATRAL SR, iar administrarea unei singure tablete pe zi a fost comodă. Trebuie semnalat şi faptul că pacienţii au primit cu bucurie vestea că pot

urma un tratament medical, acasă, şi că au scăpat de o intervenţie (ureteroscopia retrogradă) care, pe lângă spitalizarea de câteva zile, presupunea efectuarea unei rahianestezii şi manevrarea endoscopică sub ghidaj radiologic, cu toate inconvenientele ei.

Rezultatele încurajatoare obţinute până acum ne îndreptăţesc să recomandăm pacienţilor (sau pacientelor) cu calculi la joncţiunea uretero-vezicală sub 8 mm să înceapă un tratament cu un alfablocant selectiv (OMNIC sau XATRAL SR) în vederea eliminării acestora. Dacă în maxim 2-3 săptămâni nu se atinge acest deziderat, ureteroscopia retrogradă sau litotriţia extracorporeală sunt soluţiile terapeutice.

BIBLIOGRAFIE

1. Coe F, Favus MJ, Parks JH, Preminger GM. Kidney stones - Medical and Surgical Management . Lippincott-Raven Publishers, 1996, 702-703.
2. Fox M, Pyrah LM, Raper FP. Manegement of ureteric stone : review of 292 cases. *Br J Urol* 1985 ; 37 : 660-669.
3. Uenoa KT, Ogawa A, Takaysu H. Relation of spontaneous passage of ureteral calculi. *Urol* 1977 ; 10 : 544-546.
4. Berenyi P, Feher J, Bognar F. The alpha-1-adrenoreceptor blocker alfuzosin helps the spontaneous passage of distal ureteral stones. *Eur Urol* 2002 ; Abstracts : XVIII Congress of the European Association of Urology Birmingham.

NOUTĂŢI

EFECTUL TRATAMENTULUI ANTI-*HELICOBACTER PYLORI* LA PACIENŢII CU BOALĂ ULCEROASĂ

Un studiu recent a urmărit dacă tratamentul anti-*Helicobacter pylori* (Hp) la pacienţii cu dispepsie sau ulcer peptic reduce costurile din cursul spitalizării. Au fost incluse în studiu persoane ce primeau medicaţie antisecretorie gastrică. Toţi pacienţii cu boală ulceroasă documentată, relatată anamnestic sau sindrom dispeptic au fost testaţi pentru Hp, cei cu serologie pozitivă pentru Hp primind ulterior tratament antibiotic. Medicaţia antisecretorie gastrică a fost sistată după tratamentul anti-Hp cu excepţia bolnavilor cu istoric de BRGE sau esofag Barrett. S-au comparat costurile medicaţiei şi spitalizărilor pe o perioadă de 12 luni înainte şi, respectiv, după tratamentul anti-Hp. Din cei 432 bolnavi trataţi anti-Hp, 29% aveau dispepsie, 10% ulcer peptic documentat şi 61% ulcer peptic relatat anamnestic. Rezultatele obţinute au arătat că nu există o diferenţă semnificativă între costurile înregistrate înainte şi după tratamentul anti-Hp. Totuşi, s-a constatat o diminuare semnificativă a cheltuielilor la pacienţii aflaţi sub medicaţie antisecretorie, cu ulcer peptic documentat, însă fără asociere cu BRGE sau esofag Barrett. Concluzii : tratamentul anti-Hp la pacienţii cu dispepsie cronică sau ulcer peptic relatat anamnestic nu reduce costurile, acestea diminuându-se semnificativ doar în cazul bolnavilor cu ulcer peptic documentat, ce primesc tratament antisecretor, în absenţa BRGE sau esofagului Barrett (Kearney DJ, Liu CF, Crump C, Brousal A, The effect of a Helicobacter pylori treatment strategy on health care expenditures in patients with peptic ulcer disease and dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2003 ; 98 (9) : 1952-1962).

Gabriela Balan

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 1

EXPERIENŢA NOASTRĂ ÎN DIAGNOSTICUL ŞI TRATAMENTUL TUMORILOR UROTELIALE ÎNALTE

V. Radu, C. Novac, N. Suditu, V. Gheorghiu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Urologie

OUR EXPERIENCE IN DIAGNOSTIC AND TREATMENT OF THE UPPER UROTHELIAL TRACT TUMORS (Abstract): The aim of the study was to analyse methods of diagnostic and treatment used in our clinic in patients with upper urothelial tract tumors in recent years. **Material and methods**: we studied retrospectively 117 files of patients diagnosed with upper tract tumors between 1996-2002. **Results and discussions**: the diagnostic was based in 99 cases by urography, retrograde pielography or both, in 10 cases by cystoscopy (for intramural ureteral tumors), in 8 cases by ureteroscopy and one case was diagnosed by antegrade pielography. Ultrasound didn't diagnosed solely any tumor. Computerized tomography was also be helpfull for stadialization. Radical treatment was realised in 73 patients (total nephroureterectomy), in 4 patients ureterectomy of the ileopelvic segment were realised by stripping. In 20 patients, we performed subtotal nephroureterectomy, in 9 patients transurethral resection, in 2 cases terminal ureterectomy, and in one case we done endoscopic electrocauterization after cold biopsy. **Conclusion**: *The most important paraclinical investigation in diagnostic of upper urothelial tract tumors are radiological investigations, urography and retrograde pielography. Best way to cure such tumors are total nephroureterectomy. In select cases we can performe terminal ureterectomy and transurethral electroresections.* **Key words**: UPPER UROTHELIAL TRACT TUMORS, UROGRAPHY, RETROGRADE PIELOGRAPHY, TOTAL NEPHROURETERECTOMY

Tumorile uroteliale ale aparatului urinar superior sunt tumori relativ rare, reprezentând aproximativ 4% din toate tumorile aparatului urinar (1), iar tumorile pielocaliceale reprezintă 5-10% din toate cancerele renale (2). Datorită incidenţei scăzute, numeroase studii prezintă statistici pe loturi mici de pacienţi, rezultatele având o marjă mare de eroare. Din această cauză, am considerat util să prezentăm experienţa Clinicii Urologice Iaşi în ceea ce priveşte diagnosticul şi tratamentul acestor tumori, având în vedere numărul mare de cazuri înregistrate în ultimii ani.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am realizat o analiză retrospectivă, utilizând foile de observaţie a 117 pacienţi diagnosticaţi cu tumori uroteliale înalte în clinica noastră în perioada 1996-2002. Am analizat modalităţile clinice şi paraclinice de diagnostic pozitiv, precum şi tratamentul aplicat, în funcţie de localizarea şi stadializarea TNM a tumorii. Ca obiective secundare, am urmărit incidenţa afecţiunii în funcţie de sex, decade de vârstă, dacă există predominanţă dreaptă sau stângă şi asocierea cu tumorile uroteliale ale aparatului urinar inferior (tumorile vezicale).

REZULTATE

În perioada 1 ianuarie 1997-31 decembrie 2002, au fost diagnosticaţi în clinica noastră 117 pacienţi cu tumori uroteliale înalte (pielocaliceale şi ureterale). Dintre aceştia 73 (63%) au fost bărbaţi şi 44 (37%) femei. Repartiţia pe decade de vârstă este prezentată în tabelul I.

Toţi pacienţii care s-au prezentat pentru consultaţie au fost simptomatici, nu a existat nici o descoperire întâmplătoare. 96 pacienţi (82%) au prezentat hematurie sau hematopiurie iar 41 pacienţi (35%) au prezentat dureri lombare datorită obstrucţiei căii urinare sau invaziei structurilor vecine în stadiile avansate. 65 pacienţi (56%) au prezentat tumori uroteliale pe partea dreaptă, iar 52 pacienţi (44%) au avut tumori pe partea stângă.

Localizarea tumorilor uroteliale este prezentată în tabelul II şi III.

Diagnosticul pozitiv s-a bazat pe urografie (fig. 1, 2) pielografie retrogradă sau amândouă în 99 cazuri.

Pentru tumorile ureterale intramurale (10 cazuri) diagnosticul a fost stabilit prin cistoscopie. În 8 cazuri în urma incertitudinilor legate de aspecte urografice şi pielografice s-a realizat ureteroscopie retrogradă, iar într-un caz la care nu s-a putut realiza pielografia retrogradă, din cauza imposibilităţii cateterizării orificiului ureteral, s-a făcut pielografie anterogradă, după puncţionarea prealabilă, percutanat, a bazinetului. Examenul echografic nu a putut stabili singur diagnosticul în nici un caz. De asemenea, tomografia computerizată a fost utilă numai în aprecierea extensiei tumorale, nu şi în diagnosticul pozitiv.

Un aspect interesant este cel legat de asocierea tumorilor uroteliale înalte cu tumorile vezicale. Astfel, la internare, 8 pacienţi (7%) au prezentat asociat tumori vezicale, dintre care 7 infiltrative în pătura musculară. 11 pacienţi (10%) au prezentat în antecedente tumori vezicale, iar 8 pacienţi (7%) au dezvoltat tumori vezicale după ce fuseseră diagnosticaţi şi operaţi în antecedente pentru tumori uroteliale înalte (fig. 3).

Stadializarea tumorilor (clinică, paraclinică şi/sau anatomo-patologică) a relevat următoarele aspecte: 38 pacienţi (33%) au avut T_1, 34 pacienţi (28%) au avut T_2, 36 pacienţi (31%) T_3, iar 9 pacienţi (8%) au avut T_4.

TABELUL I

Repartiţia pe decade de vârstă

Vârsta	**< 40 ani**	**41-50ani**	**51-60ani**	**61-70ani**	**71-80ani**	**> 80 ani**
Nr. pacienţi	1	8	22	46	37	6
%	1 %	6 %	18 %	39 %	31 %	5%

TABELUL II

Localizarea unică a tumorilor

Localizare unică	**Ureter pelvin**	**Ureter iliac**	**Ureter lombar**	**Bazinet**	**Calice**
Nr. cazuri	21	6	10	23	9
%	18 %	6 %	9 %	19 %	8 %

TABELUL III

Localizarea multiplă a tumorilor

Localizare multiplă	**Bazinet + calice**	**Bazinet + calice + ureter**	**Bazinet + ureter**
Nr. cazuri	38	9	1
%	32 %	8 %	1 %

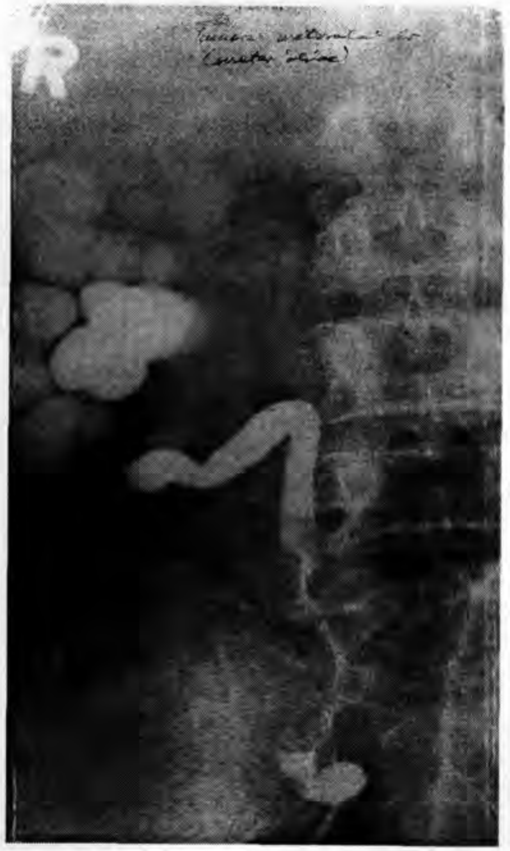


Fig. 1. Tumoră ureter iliac cu UHN gr. II

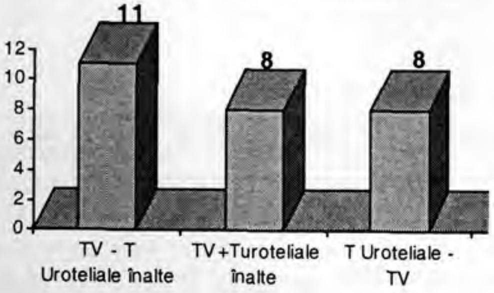


Fig. 3. Localizarea tumorilor

Din cei 117 pacienţi diagnosticaţi, 12 pacienţi (11%) nu au fost trataţi chirurgical din cauza inoperabilităţii cazului sau a refuzului pacienţilor.

Indiferent de localizarea tumorii, de multiplicitatea lor sau de stadiul tumorii, cea mai frecventă operaţie a fost nefroureterectomia totală cu cistectomie perimeatică (73 pacienţi - 63% din totalul pacienţilor diagnosticaţi sau 70% dintre pacienţii trataţi). La 4 pacienţi, ureterectomia segmentului ileopelvin s-a realizat prin stripping ureteral.

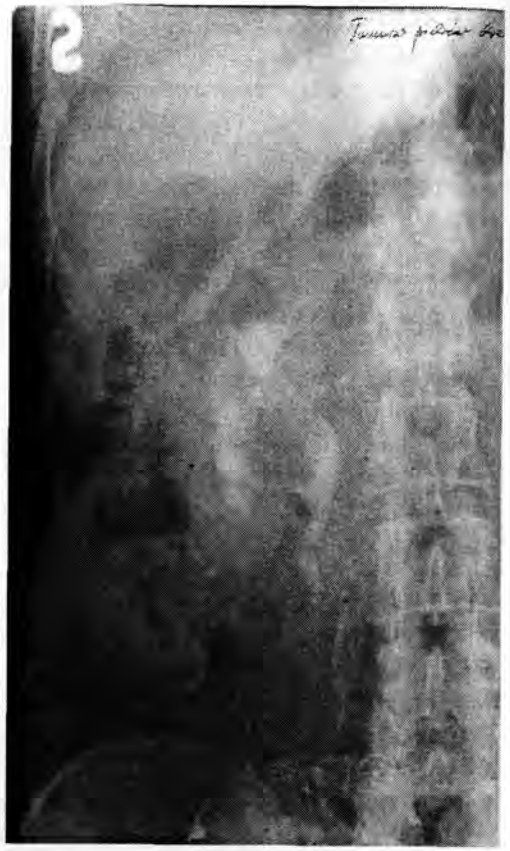


Fig. 2. Tumoră bazinetală

La 20 pacienţi (17%), s-a practicat nefroureterectomie subtotală. Aceştia prezentau tumori pielocaliceale unice sau multiple, în toate stadiile de evoluţie. Ureterectomia terminală nu a mai fost realizată fie pentru că pacienţii nu s-au mai prezentat pentru al doilea timp operator, fie prognosticului nefavorabil al pacientului datorat stadiilor avansate ale bolii (afectarea ganglionilor regionali, metastaze). La 9 pacienţi (8% dintre pacienţii diagnosticaţi) s-a practicat electrorezecţia transuretrală a tumorilor ureterale intramurale. Pentru tumori superficiale situate pe ureterul pelvin, în 2 cazuri s-a practicat ureterectomie terminală şi reimplantarea ureterovezicală. În cazul unei tumori benigne (papilom) situate pe ureterul lombar s-a realizat după biopsie la rece electrocauterizarea tumorii.

DISCUŢII

Există o uşoară predominanţă a afecţiunii la bărbaţi, cu un raport de aproape 2 la 1 (3). Apare mai frecvent peste 50 de ani, singurul caz observat sub 40 de ani având papilom şi un carcinom urotelial. Hematuria macroscopică este principalul simptom pentru care pacienţii se prezintă la consultaţii (4), dar un număr important dintre ei solicită asistenţa medicală numai după ce apar durerile lombare. Nu am observat o diferenţă semnificativă stânga-dreapta. Cele mai frecvente localizări au fost la nivelul bazinetului şi ureterului pelvin. Pentru tumorile multiple, cele mai numeroase au fost tumorile pielocaliceale. Numărul mare de cazuri cu tumori multiple susţine caracterul multicentric al acestora (5).

Diagnosticul pozitiv s-a bazat în proporţie covârşitoare (99 cazuri sau 85%) pe urografie şi pielografie retrogradă. În toate cazurile de tumori pielocaliceale diagnosticul s-a putut stabili radiologic. În tumorile ureterale, pentru diagnosticul de certitudine a trebuit efectuată în 8 cazuri ureteroscopia retrogradă, cu vizualizarea directă a tumorilor. Examenul echografic are o sensibilitate scăzută în depistarea tumorilor uroteliale înalte. Pentru tumorile situate pe ureterul intramural, cea mai bună metodă de diagnostic este cistoscopia, cu evidenţierea tumorii ce prolabează prin orificiul ureteral. Un aspect important îl reprezintă asocierea tumorilor uroteliale cu tumorile vezicale. Clasic, s-a considerat că pacienţii cu tumori uroteliale înalte au un risc de a dezvolta tumori vezicale de 30-50%, şi tumori uroteliale înalte controlaterale de 2-4%. Invers, pacienţii ce au avut iniţial o tumoră vezicală au un risc de 1-9% de a dezvolta tumori uroteliale înalte (2,6,7). Studiul nostru a evidenţiat rezultate în parte diferite. Astfel, în intervalul de 7 ani studiat, numai 8 pacienţi (7%) din pacienţii cu tumori uroteliale înalte au dezvoltat ulterior tumori vezicale. În schimb, 11 pacienţi (10%) cu tumori uroteliale înalte au avut în antecedente tumori vezicale. Aceste rezultate sprijină ideea că tumorile uroteliale înalte şi cele vezicale fac parte din aceeaşi patologie de câmp urotelial, întreaga mucoasă urotelială fiind supusă aceloraşi agenţi carcinogeni, aşa că tumorile pot apare în orice loc, în orice perioadă de timp.

Un procent mare de pacienţi (89%) au beneficiat de tratament chirurgical. Deşi în principiu, pentru toate tumorile uroteliale înalte se indică nefroureterectomia totală cu cistectomie perimeatică, numai 63% din pacienţii diagnosticaţi au beneficiat de această formă de tratament. Două ar fi explicaţiile. Prima este că mulţi pacienţi s-au prezentat la internare în stadii avansate ale evoluţiei bolii, cu afectare ganglionară sau metastaze, operaţia pierzându-şi scopul curativ. De asemeni, mulţi pacienţi erau în vârstă cu tare medicale asociate, sau într-o condiţie biologică precară astfel încât operaţia de mare amploare, nu putea fi efectuată fără un risc vital inacceptabil. La aceste cazuri s-a preferat chiar abstinenţa terapeutică. O a doua explicaţie este că în ultimii ani, datorită progresului tehnologic, au apărut metode de tratament mai puţin agresive, care conservă unitatea renală respectivă.

În tumorile pielocaliceale, în 4 cazuri, s-a efectuat ureterectomia segmentului ileopelvin endoscopic, prin stripping, urmată de dezinserţia cu ajutorul rezectoscopului a joncţiunii ureterovezicale. Pentru unele tumori superficiale situate pe ureterul pelvin s-a realizat ureterectomie terminală şi reimplantare ureterovezicală, prezervându-se astfel unitatea renală. Pentru tumorile infiltrative, recomandăm totuşi nefroureterectomia totală.

De tratament endoscopic au beneficiat în principal pacienţii cu tumori ureterale intramurale, la care s-a realizat cu ajutorul rezectoscopului, electrorezecţia transuretrală, ca în cazul tumorilor vezicale. Nu am realizat nici o nefrectomie laparoscopică din cauza lipsei aparaturii, dar sperăm că "viitorul le va rezolva pe toate".

Singura rezolvare endoscopică prin ureteroscopie retrogradă am realizat-o la un pacient tânăr cu papilom al ureterului lombar.

CONCLUZII

Tumorile uroteliale înalte afectează persoanele peste 50 ani predominant bărbaţii.

Deşi echografia a pătruns "în forţă" în ultimii ani, reprezentând modalitatea principală de diagnostic a multor boli urologice, explorările radiologice (urografia şi pielografia retrogradă sau anterogradă) rămân principalele metode de diagnostic în tumorile uroteliale înalte.

Odată apărută o tumoră uroteliala, pacientul va trebui monitorizat pentru posibilitatea apariţiei unor noi tumori, oriunde la nivelul aparatului urinar superior sau inferior.

În cazuri selecţionate, nefroureterectomia totală clasică, poate fi înlocuită cu alte metode de tratament mai puţin agresive pentru pacient, dar la fel de eficiente.

BIBLIOGRAFIE

1. Fischer CG, Waetcliter W, Kraus S et al. Urologic tumors in the Federal Republic of Germany : data on 56013 cases from hospital cancer registrees, *Cancer* 1988 ; 82 (4) : 774-783.
2. Campbell's Urology - Urothelial tumors of the renal pelvis and ureter, 1137-1146, 1992.
3. Djokic M, Hadri-Djokic J, Nikolic J et al. Comparison of upper urinary tract tumors in the region of Balkan nephropaty with those of other region of Yugoslavia. *Progres en Urologie* 1999 ; 9 (1) : 61-68.
4. Khadra HH, Pickard RS, Charlton M et al. A prospective analysis of 1939 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. *J Urol* 2000 ; 163 : 524-527.
5. Munoz Velez D, Rebassa L, Cull M, Hidalgo PF. Tumors of the upper urinary tract : epidemiology, clinical and diagnosis. *Arch Esp Urol* 1998 ; 51 (10) : 983-989.
6. Hartic KJ, Hardy FC, Collins MC, Williams JL. Upper urinary tract tumors following cystectomy for bladder cancer. Is routine intravenous urography worthwhil? *Br J Urol* 1991 ; 67 : 29.
7. Hashimoto H, Saga Y, Tokumitsu M et al. A clinicopathological study on carcinoma of the renal pelvis and ureter. *Acta Urol Jap* 1997 ; 43 (10) : 707-712.

NOUTĂŢI

ABCESUL GLANDELOR BARTHOLIN CAUZAT DE *Brucella melitensis*

Autorii articolului raportează un caz de abces al glandelor Bartholin cauzat de *Brucella melitensis*. Medicii de laborator trebuie să ia în consideraţie această posibilă etiologie, mai ales în zonele unde bruceloza este endemică (Peled N, David Y, Yagupsky P. Bartholin's gland abscess caused by *Brucella melitensis*. *J Clin Microbiol* 2004 ; 42 (2) : 917-918).

Cristina Tuchiluş

HISTERECTOMIA VAGINALĂ ASISTATĂ LAPAROSCOPIC (HVAL) EXPERIENŢA PRELIMINARĂ PE 25 DE CAZURI

Cr. Lupaşcu[1], Şt. Georgescu[1], D. Lăzescu[1], C. Bradea[1], Ana-Maria Dascălu[1], C. Lupaşcu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica I Chirurgicală
2 Institutul de Medicină Legală Iaşi

LAPAROSCOPIC ASSISTED VAGINAL HYSTERECTOMY (LAVH). OVERVIEW ON 25 CASES SERIE (Abstract) : The aim of the study is to evaluate the laparoscopically assisted vaginal hysterectomy (LAVH) in terms of indications, uterine size, surgical procedures and their safety, intraoperative complications and blood loss, operative time, concomitant surgical procedures and postoperative period of complications. A total of 25 patients underwent LAVH between 1998 and 1993, in our surgical unit. The mean age of our patients was 44,2 years (range 36-66). The most common indication was fibromyoma. The mean size of the removed uterus was 11,5 cm. The mean weight was about 242 g. The mean estimated blood loss was 155 ml and the mean operative time 150 min. Intraoperative complications included one case of bladder injury due to thick adhesions. Postoperative complications included 2 cases of cystitis, and 3 cases of ileus. The hospital stay was 2 to 7 days. **Key words** : LAVH, LAPAROSCOPIC HYSTERECTOMY, FIBROMYOMA

Histerectomia este una dintre cele mai comune intervenţii din sfera ginecologică. Avantajele histerectomiei pe cale vaginală includ : absenţa cicatricilor abdominale, diminuarea durerii postoperatorii, reducerea complicaţiilor postoperatorii, spitalizare mai scurtă. În ciuda acestor avantaje, histerectomia vaginala reprezintă doar 30% din totalitatea histerectomiilor datorită anumitor restricţii (1). Aceste restricţii sunt contraindicaţii absolute sau relative, cum ar fi : aderenţe importante pelvine, intervenţii pelvine în antecedente, mobilitate uterină scăzută, dimensiuni sporite ele uterului fibromatos, endometrioză şi patologie anexială. Scopul principal al histerectomiei vaginale asistate laparoscopic (HVAL) este de a permite chirurgului să depăşească aceste contraindicaţii şi să facă posibilă efectuarea a cât mai multe histerectomii pe cale vaginală (2,3).

MATERIAL ŞI METODĂ

290 de histerectomii au fost efectuate în serviciul nostru în perioada 1998-2003, din care 151 subtotale iar 139 totale.

Studiul nostru include 25 de paciente care au beneficiat de o HVAL în perioada 1998-2003, în Clinica I Chirurgicală. Vârsta medie a pacientelor a fost de 44,2 ani cu extreme de 36 şi 66 de ani. Repartiţia pe grupe de vârstă a fost următoarea :

- 36-45 ani, 12 paciente.
- 46-55 ani, 8 paciente,
- 56-66 ani, 5 paciente.

Criteriile de includere pentru aceste paciente au fost indicaţii de histerectomie abdominală : fibromiom uterin simptomatic (23 cazuri) şi sângerare uterină anormală (2 cazuri). Experienţa chirurgului a jucat în toate cazurile un rol determinant în alegerea acestei căi de abord.

La examenul clinic, simptomatologia a constat din:

- meno/metroragii: 16 cazuri;
- dureri pelvine, simptomatologie de compresiune: 11 cazuri;
- absenţa simptomatologiei: 4 cazuri.

La examenul genital s-a pus în evidenţă un uter mărit de volum în 18 cazuri, un cistorectocel în 4 cazuri. În 7 cazuri uterul a fost apreciat ca normal la examenul genital.

Paraclinic, la 9 paciente s-a constatat o anemie uşoară/moderată.

Ecografia abdomino-pelvină a fost efectuată în toate cazurile, aceasta evidenţiind creşteri de volum ale uterului, de grade diferite, cu excepţia a 2 cazuri în care a fost vorba de hemoragii uterine disfuncţionale cu sângerare anormală, care au impus în final histerectomia.

Ca patologie asociată, s-au înregistrat:

- litiaza biliară veziculară, 9 cazuri;
- cistorectocel, 4 cazuri;
- chist ovarian, 5 cazuri;
- sindrom aderenţial pelvin postoperator, 3 cazuri.

Toate pacientele au primit la inducţia anestezică o doză de cefotetan i.v. sau vibramicină în caz de alergie la cefalosporine. Anestezia a fost generală cu intubaţie orotraheală, poziţia pacientelor fiind cea ginecologică. Plasarea unui cateter urinar Foley s-a efectuat de asemenea sistematic. Pentru mobilizarea uterului în timpul operaţiei am folosit un dispozitiv format dintr-o pensă de col (Pozzi) şi un dilatator de col de tip Hegar 12 Ch solidarizate între ele cu ajutorul unei benzi colante late. După efectuarea pneumoperitoneului, s-a introdus primul trocar la nivel juxtaombilical (10 mm) şi apoi, sub controlul vederii (pentru a preveni lezarea arterelor epigastrice), alte 2 trocare de 10 mm în fiecare fosă iliacă (fig. 1). Dacă dimensiunea uterină a depăşit 12-13 cm, s-a efectuat de fiecare dată o explorare laparoscopică sistematică a tuturor organelor abdomino-pelvine. Când a fost nevoie, liza aderenţelor a fost efectuată cu ajutorul croşetului sau foarfecelui coagulator monopolar. Ligamentele rotunde au fost secţionate după coagulare cu electrodul monopolar sau după clipare. În cazul păstrării ovarului, secţionarea ligamentului uteroovarian a fost efectuată aproape de cornul uterin, după clipare. Secţiunea trompelor a fost întotdeauna făcută după clipaj, coagulare monopolară sau aplicaţii de Endo GIA 30. La fel s-a procedat şi în cazul secţionării ligamentelor largi. Arterele uterine au fost izolate ori de câte ori a fost posibil, clipate şi apoi secţionate, de fiecare parte (fig. 2). Atunci când acest timp laparoscopic a fost considerat inaccesibil, vasele uterine au fost ligaturate şi secţionate în cursul timpului vaginal al intervenţiei. După inspectarea abdomenului (fig. 3), toate instrumentele au fost retrase, lăsându-se pe loc trocarele.

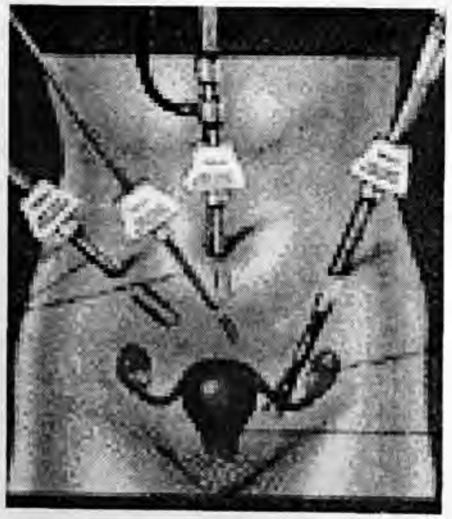


Fig. 1. Poziţionarea trocarelor pentru intervenţie

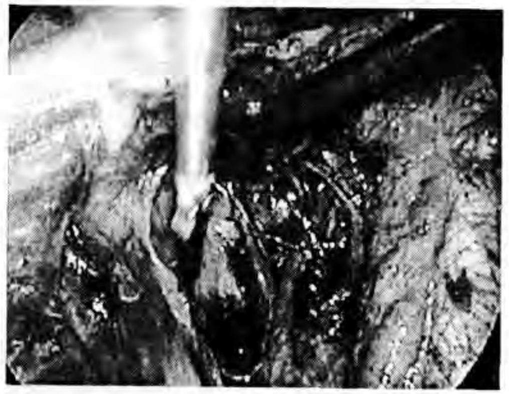


Fig. 2. Izolarea arterelor uterine

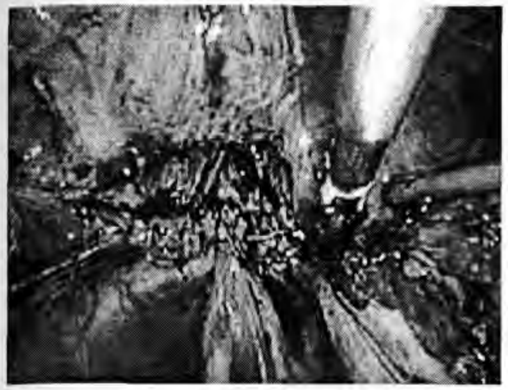


Fig. 3. Imagine finală asupra câmpului intervenţiei

Etapa vaginală a decurs după tipicul cunoscut: o incizie circumferenţială a fost făcută pericervical la nivelul reflexiei vaginului. Ligamentele uterosacrate, eventualele fragmente din ligamentele largi şi vasele uterine(atunci când nu au putut fi legate pe cale abdominală), au fost ligaturate cu vicryl 2-0 şi secţionate. Atunci când dimensiunile uterine sunt mari a fost de obicei necesară fragmentarea uterului. Închiderea vaginului a fost efectuată în sens transversal cu fir de vicryl 00. Înainte de terminarea intervenţiei, se efectuează o ultimă verificare a hemostazei intraabdominale, laparoscopic.

Intervenţiile asociate histerectomiilor celio-asistate au fost:

- colecistectomie laparoscopică - 9 cazuri;
- ovarectomie - 5 cazuri;
- cura cistorectocelului pe cale perineală - 4 cazuri;
- adezioliză - 3 cazuri.

REZULTATE

Vârsta medie a pacientelor noastre a fost de 44,2 ani cu extreme de 36 şi 66 de ani. 3 din aceste paciente aveau antecedente chirurgicale în sfera pelvină. Piesele de histerectomie au fost trimise fără excepţie la examen histopatologic, care a confirmat diagnosticul de fibromiom în 23 de cazuri, în 2 cazuri fiind vorba de modificări ale endometrului, fără fibromiom, ci doar hiperplazie endometrială. Cantitatea medie de sânge pierdut intraoperator a fost de 155 ml. Calculul a fost făcut prin substracţia cantităţii de lichid de lavaj din cantitatea totală de lichid aflată în aspirator. Durata medie a intervenţiei a fost de cca 150 de minute. Timpul operator a fost progresiv mai scurt odată cu creşterea experienţei. Pacientele luate în discuţie au fost operate doar de 3 chirurgi seniori. Coagularea monopolară a fost folosită în toate cazurile. În 3 cazuri a fost folosită şi agrafeuza Endo-GIA 30 încărcător albastru, împreună cu coagularea monopolară. Lungimea medie a pieselor de histerectomie a fost de 11,5 cm (5,5—14), iar greutatea medie a pieselor, de 245 g (56—563).

Ca şi complicaţie intraoperatorie, s-a înregistrat o plagă de vezică urinară în zona retrotrigonală, care a fost reparată pe cale perineală prin sutură urmată de menţinerea sondei urinare timp de 7 zile. Etanşeitatea suturii vezicale a fost verificată, atât pe cale abdominală laparoscopică, cât şi pe cale perineală, prin instilaţie de albastru de metilen pe sonda Foley. În perioada postoperatorie s-au înregistrat 2 cazuri de cistită şi 3 cazuri de ileus dinamic. Cazurile de cistită au fost tratate cu succes prin antibioterapie, iar cele de ileus prin stimulare intestinală farmacologică blândă.. Nici unul din cazuri nu a necesitat conversie în laparotomie. Spitalizarea a fost de 2-7 zile (cazul la care s-a produs leziunea vezicală).

DISCUŢII

Deşi numărul de histerectomii vaginale asistate celiosopic a crescut de la descrierea ei iniţială în 1989, valoarea acesteia rămâne controversată. (4,5) HVAL întruneşte avantaje de necontestat, cum ar fi: mai puţine complicaţii, spitalizare mai scurtă, revenire mai rapidă la starea de sănătate care permite reluarea activităţii, avantaje estetice. Criticii HVAL acuză durata semnificativ mai lungă a intervenţiei şi costul mai ridicat, deşi în multe articole de specialitate, costul este semnificativ mai mic în favoarea HVAL (6,7). Cât priveşte pierderea medie de sânge, diferenţa este nesemnificativă în raport cu abordul clasic (135-140 ml). Timpul mediu al operaţiei este ceva mai crescut pe statistica noastră decât ale unor echipe din literatură, care au însă serii de paciente incomparabil mai mari (8,9). Costul a fost indiscutabil mai scăzut pe seria noastră decât în cazul abordului clasic, în principal datorită perioadei de spitalizare mult mai scurte. Folosirea Endo GIA creşte foarte mult costul intervenţiei. (10)

CONCLUZII

HVAL este un adevărat progres al chirurgiei ginecologice, care descreşte morbiditatea, durerea postoperatorie, permiţând convertirea histerectomiilor abdominale în histerectomii vaginale. Spitalizarea net mai redusă ca durată, revenirea mai rapidă la lucru şi reducerea complicaţiilor ar putea compensa renumele de intervenţie costisitoare pe care-l întâlnim în literatură.

BIBLIOGRAFIE

1. Darai E, Soriano D, Kimata P, et al. Vaginal hysterectomy for enlarged uteri, with of without laparoscopic assistance: randomized study. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 712-716.
2. Ferrari MM, Berlanda N, Mezzopane R, et al. Identifying the indications for laparoscopic assisted vaginal hysterectomy: a prospective study in patients with symptomatic uterine fibroids. *Br J Obst Gynecol* 2000; 107: 620-625.
3. Aubard Y, Piver P, Grandjean M-H, et al. Laparoscopically assisted hysterectomy for non malignant disease of the uterus. Report on a personal series of 126 cases. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol* 1966; 68: 147-154.
4. Harris MB, Olive DL. Changing hysterectomy patterns after introduction of laparoscopically assisted vaginal hysterectomy. *Am J Obst Gynecol* 1992; 171: 340-344.
5. Mage G, Masson FN, Canis M, et al. Laparoscopic hysterectomy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995; 7: 283-289.
6. Kadar N. Laparoscopic Hysterectomy: The extraperitoneal technique. In: *Atlas of Laparoscopic Pelvic Surgery*. Cambridge: Blackwell Science, 1995.
7. Munro MG, Parker WH. A classification system for laparoscopic hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 624-629.
8. Magos A, Bournas A, Sinha R et al. Vaginal hysterectomy for the large uterus. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103: 246-251.
9. Hurcabie JA, Bruhat MA. One hundred and three cases of laparoscopic hysterectomy using endo-GIA staplers and device for presenting the fornices. *Gynecol Endoscop* 1993, 2: 65-72.
10. Redwine DB. Laparoscopic Hysterectomy compared with abdominal and vaginal hysterectomy in a community hospital. *J Am Assoc Gynecol Laparoscop* 1995; 2: 305-310.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 1

BULBANTRECTOMIA ASOCIATĂ VAGOTOMIEI TRONCULARE IN TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL ULCERULUI DUODENAL

I. Costea, M.R. Diaconescu, Mirela Palade, R. Terinte, M. Glod,
Mirela Grigorovici, R. Chiriac, V. Bulimar, B. Viziteu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
Clinica a IV-a Chirurgie

BULBANTRECTOMY ASSOCIATED WITH TRUNCAL VAGOTOMY IN THE SURGICAL TREATMENT OF DUODENAL ULCER (Abstract): Duodenal ulcer benefits of very efficient medical treatment. In currently medical practice exist many cases with complicated duodenal ulcer (by stenosis or penetration in neighbor organs like pancreas or biliary tract or painful forms etc.) to which surgical treatment is necessary. Based on the retrospective study of 116 patients operated between 1991-2002 years for gastric or duodenal ulcer, this paper demonstrates that bulbantrectomy associated with bilateral truncal vagotomy (63. 7 % of cases) is the best surgery in the treatment of duodenal complicated ulcer or resistant to the medical procedures. Provided by correct indication, the intervention is the most pathogenic, offering the best immediate and long term postoperative results. If the bulbantrectomy is contraindicated (critical general status, etc.), the alternative is a bilateral truncal vagotomy associated with a drainage procedure: pyloroplasty (6.9 % of cases) or gastroenterostomy. When the vagotomy are contraindicated or cannot be correctly performed, a large gastrectomy (29.3 % of cases) followed by gastroduodenal (preferable) or gastrojejunal anastomosis are practiced.

Key words: DUODENAL ULCER, TRUNCAL VAGOTOMY, BULBANTRECTOMY

Boala ulceroasă, impunându-se în patologie prin frecvenţă (reprezintă peste 10% din totalul îmbolnăvirilor), cu consecinţe socio-economice evidente, a preocupat în mod deosebit pe clinician atât din punct de vedere al etiopatogeniei şi diagnosticului cât şi al tratamentului în vederea găsirii unui procedeu chirurgical mai bun, fără posibilitate de recidivă, fără sechele, fără mortalitate.

MATERIAL ŞI METODĂ

In perioada 1991-2002 în Clinica a IV-a Chirurgie au fost trataţi chirurgical un număr de 116 pacienţi cu boală ulceroasă, pacienţi cu vârste între 21 şi 78 de ani, cu o incidenţă maximă în grupa de vârstă 40-60 de ani. Dintre aceştia 27 (23,2%) au fost diagnosticaţi cu ulcer gastric, 86 (74,2%) cu ulcer duodenal iar 3 (2,6%) pacienţi au prezentat ulcer gastroduodenal tip Johnson III. În această serie de cazuri nu au fost înregistraţi bolnavii care au prezentat hemoragii digestive superioare. Repartiţia pe sexe arată o netă predominanţă a sexului masculin (M/F=5/1). Din studiul antecedentelor rezultă o interacţiune de mai mulţi factori care induc boala ulceroasă: fumatul (peste 80%), obiceiuri alimentare neadecvate (40-50%), apartenenţa la grupa sanguină O(I), consumul de alcool sau medicamente ulcerogene şi nu în ultimul rând ereditatea. Diagnosticul a fost suspectat clinic şi confirmat endoscopic şi radiologic. In ceea ce priveşte localizarea, ulcerul gastric a fost găsit în proporţie de peste 90%

la nivelul micii curburi (pe unghi 40%, porţiunea orizontală 33%, porţiunea verticală 23% şi 4% subcardial) ; ulcerul duodenal a fost localizat în 95% din cazuri la nivelul bulbului. In seria noastră au fost înregistrate şi 3 cazuri cu localizare dublă (tip Johnson III) : gastrică, antrală şi duodenală (bulbară anterioară şi posterioară). S-au practicat : vagotomie tronculară asociată cu o piloroplastie (Heinecke-Mikulicz, sau Starr-Judd) în 8 (6,9%) cazuri cu ulcer duodenal perforat ; vagotomie tronculară asociată cu bulbantrectomie în 74 (63,7%) de cazuri : ulcer duodenal perforat (16 cazuri) sau rebel la tratamentul conservator (47 de cazuri) şi 11 cazuri de ulcer gastric antral ; în 34 (29,3%) de cazuri s-a practicat o rezecţie gastrică largă (două treimi) asociată cu restabilirea continuităţii digestive fie prin gastroduodenoanastomoză tip Pean-Bilroth I (16 de cazuri cu ulcer gastric şi 11 cazuri cu ulcer duodenal stenozant), fie gastrojejunoanastomoză tip Hofmeister-Finsterer (4 cazuri cu ulcer duodenal stenozant şi 3 cazuri cu ulcer gastroduodenal tip Johnson III). Rezultă că vagotomia tronculară a fost practicată în 82 (70,6%) de cazuri şi asociată cu o piloroplastie sau antrectomie ; cel mai des a fost utilizată bulbantrectomia (63,7%).

REZULTATE

Evoluţia postoperatorie imediată, apreciată prin examen clinic, biologic, endoscopic şi radiologic, a fost în general simplă, fără complicaţii importante ; sintetic, utilizând clasificarea VISICK, constatăm :

- pacienţii care au suportat vagotomia tronculară asociată cu piloroplastie (Heinecke-Mikulicz sau Starr-Judd) s-au încadrat în parametrii "VISICK I" în proporţie de 62%, "VISICK II" în proporţie de 28%, "VISICK III" 8% şi "VISICK IV" 2% ;
- pacienţii la care s-a practicat vagotomie tronculară şi bulbantrectomie s-au încadrat în parametrii "VISICK I" în proporţie de 81%, "VISICK II" în proporţie de 18%, "VISICK III" 1% iar "VISICK IV" nici un pacient ;
- pacienţii la care s-a practicat o rezecţie largă de stomac s-au încadrat în proporţie de 71% "VISICK I", 26% "VISICK II, 3% "VISICK III" şi nici un pacient în "VISICK IV".

Disconfortul digestiv înregistrat în proporţie variabilă, funcţie de tehnica aplicată, s-a concretizat prin :

- plenitudine epigastrică : 36% din cazurile la care s-a practicat vagotomie cu piloroplastie, 3% la cei cu vagotomie şi bulbantrectomie şi 21% la pacienţii cu rezecţie gastrică largă ;
- diaree (24%, 16%, respectiv 21%) ; flatulenţă (20%, 22%, respectiv 25%) ; greţuri (15%, 17%, respectiv 20%) ; sindrom Dumping (7%, 5%, respectiv 6%) ; vărsături bilioase (8%, 6%, respectiv 13%).

Starea de nutriţie şi curba ponderală au prezentat deasemenea diferenţe în funcţie de tipul intervenţiei. Mortalitatea postoperatorie imediată în seria de cazuri prezentată a fost nulă.

COMENTARII

Cercetările privind fiziologia secreţiei gastrice dar mai ales cele din domeniul fiziopatologiei bolii ulceroase au impus schimbarea concepţiei patogenice şi implicit a tratamentului ulcerului gastric şi duodenal încă din 1934, când Dragstedt şi Owens au argumentat experimental rolul vagotomiei (1). Bircher, Exner, Latarget Schiassi, etc au demonstrat că secţiunea nervului vag reduce secreţia gastrică, tonusul şi motilitatea stomacului. Primele publicaţii privind rezultatele vagotomiei asociată cu rezecţia gastrică au apărut în 1938 când Berg şi Winkelstein comunică experienţa lor pe un lot de 26 de bolnavi, la care, timp de 9 ani nu au înregistrat nici o recidivă a bolii ulceroase. În ţara noastră, primele rezultate privind vagotomia în ulcerul duodenal, aparţin lui Băjeu şi Gherasim (1947). Urmează, după entuziasmul primelor observaţii, o perioadă în care se înregistrează şi primele efecte secundare ale vagotomiei : tulburările de evacuare gastrică datorate disfuncţionalităţii pilorului ; Dragstedt, iar la noi în ţară Georgescu de la Târgovişte, sunt primii care realizează necesitatea "ocolirii" sfincterului piloric prin gastroenteroanastomoză ; din aceleaşi considerente Weinberg şi colaboratorii reactualizează piloroplastia şi o asociază vagotomiei. Tehnicile operatorii de drenaj gastric (2) asociate vagotomiei, datorită tulburărilor de evacuare gastrică, au suferit mereu modificări : piloroplastia , iniţial executată după procedeul Heinecke-Mikulicz este modificată de Finney apoi de Judd, Jaboulay-Villard modificată de Alexiu, Burlui etc ; nici o tehnică însă nu inducea amendarea tulburărilor postoperatorii care acum sunt puse pe seama vagotomiei tronculare. In aceste condiţii apare ideea vagotomiei selective (Jackson) cu scopul de a evita tulburările extragastrice.Nici această metodă nu rezolvă complet problema efectelor secundare ale vagotomiei întrucât tulburările extragastrice sunt datorate şi tulburărilor de evacuare gastrică. Vagotomia induce o pareză a antrului gastric ; denervarea parasimpatică determină o scădere a tonicităţii şi a motilităţii gastrice (3). Zona cea mai afectată este zona antrului piloric, în special la nivelul marii curburi transformată într-un fund de sac suspendat la cele două capete. Pe de altă parte chiar dacă vagotomia induce o diminuare a eliberării de gastrină, antrul rămâne un factor activ în stimularea celulelor parietale fundice explicând, în parte, recidiva ulceroasă, comunicată de mulţi autori (Marshall, Hegemann, Grassi, Juvara, Alexiu etc.) după vagotomie asociată cu o operaţie de drenaj (piloroplastie sau gastroenteroanastomoză). Kay (alături de Sauvage, Storer, Mann-Williamson etc.) demonstrează experimental o scădere a secreţiei gastrice de 60-70% după antrectomie, de 55-70% după vagotomie şi de 85-95% după vagotomie asociată cu antrectomie. Toate aceste observaţii experimentale şi clinice demonstrează rolul antrului restant atât în ulcerogeneză cât şi în existenţa tulburărilor de evacuare gastrică după vagotomie asociată doar cu o simplă operaţie de drenaj gastric şi argumentează necesitatea antrectomiei odată cu practicarea vagotomiei (2,3). Pentru autorii care doresc păstrarea integrităţii gastrice, alternativa ar fi vagotomia proximală selectivă (Holle şi Hart) sau vagotomia acido-fundică (Imperati), vagotomia selectivă a celulelor parietale (Amdrup), vagotomia supraselectivă (Hollender) sau vagotomia ultraselectivă (Grassi), intervenţie care lui Alexiu i-a dat cele mai multe satiafacţii în tratamentul bolii ulceroase pe un lot de 174 de cazuri (4). Pe de altă parte autori cum sunt Cumverland, Coupland, Jensen şi Andrup publică, pe loturi semnificative (172-330 de cazuri) prezenţa recidivei ulceroase postoperatorii tardive (1-5 ani), necesitând reintervenţia în 5-6 cazuri. Explicaţia poate fi aflată, pe de o parte, în variaţia individuală a geografiei mucoasei antrale şi fundice iar, pe de altă parte, în variaţia anatomică a nervului vag, care poate chiar şi lipsi ; lăsarea pe loc a zonelor secretante hormonale induce hipersecreţie şi hiperaciditate chiar şi după vagotomie tronculară şi selectivă (4,5). Pe de altă parte, o vagotomie completă este greu de realizat ; Stempiem constată 38% vagotomii incomplete la testările efectuate pe cazurile operate. În aceste condiţii păstrarea antrului sau o antrectomie redusă constituie factori de recidivă (6). Rezultă necesitatea asocierii bulbantrectomiei unei vagotomii în tratamentul bolii ulceroase (7,8), singura intervenţie care previne recidiva, în condiţiile unei indicaţii corecte ; ar fi o eroare să se creadă că toate ulcerele pot fi tratate printr-o singură metodă (9). Analiza rezultatelor postoperatorii în cazuistica prezentată argumentează încă o dată justeţea acestor afirmaţii.

CONCLUZII

Rezultatele postoperatorii ale cazuisticii prezentate vin să argumenteze următoarele:

1. tratamentul chirurgical de elecţie al ulcerului duodenal complicat sau rebel la procedeele terapeutice conservatorii, îl reprezintă vagotomia tronculară bilaterală asociată cu bulbantrectomie;

2. dacă bulbantrectomia este contraindicată (bolnavi cu stare generală critică etc.), se poate practica o vagotomie tronculară bilaterală asociată cu o operaţie de drenaj: o piloroplastie (după tehnica Heinecke-Mikulicz, Starr-Judd, Finney) sau o gastroenteroanastomoză;

3. atunci când vagotomia este contraindicată sau nu poate fi corect executată, se va practica rezecţia largă de stomac, urmată de anastomoză gastroduodenală (de preferat) sau gastrojejunală.

BIBLIOGRAFIE

1. Alexander-Williams J. A requiem for vagotomy. *Br Med J* 1991; 302: 547-548.
2. Prişcu Al, Palade R, Ali H, Grigoriu M. Particularităţi de diagnostic şi tratament chirurgical în ulcerul gastric. *Chirurgia* 1984; 2: 1-7.
3. Angelescu N, Jitea N, Burcoş Tr et al. Ulcerul gastric gigant. Consideraţii pe 92 de cazuri. *Chirurgia* 1994; 4: 1-7.
4. Falk GL, Hollinshead JW, Gillet DJ. Highly selective vagotomy in the treatment of complicated duodenal ulcer. *Med J Aust* 1990; 152: 574-576.
5. Tîrcoveanu E, Strat V, Diaconescu MR et al. Ulcerul perforat la adolescenţi. *Chirurgia* 1987; 4: 307-311.
6. Rădulescu D, Pătraşcu Tr. Stenoza ulceroasă subvateriană; vagotomie şi rezecţie de excluderecu dublă anastomoză gastrică şi duodenală pe ansă în „Y". *Rev Chirurgie* 1986; III: 209-212.
7. Juvara I, Rădulescu D, Păcescu E, Dragomirescu C, Gavrilescu Şt. Ulcerul duodenal postbulbar: probleme de diagnostic şi tratament; locul vagotomiei în tratamentul chirurgical. *Chirurgia* 1974; 26 (4): 243-251.
8. Hansson LE, Nyren O et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 242-249.
9. Burlui D, Constantinescu C, Raţiu P, Miulescu I, Brătucu E, Plătăreanu V. Ulcerul postbulbar. *Chirurgia* 1986; 6: 457-463.

NOUTĂŢI

TRATAMENTUL CU LINEZOLID AL MENINGITELOR DATE DE *Staphylococcus epidermidis* METICILIN-REZISTENT

Tulpinile de *Staphylococcus epidermidis* meticilin-rezistente (MRSE) pot cauza meningite nosocomiale. Vancomicina utilizată în tratamentul acestor afecţiuni are o slabă penetrabilitate la nivelul lichidului cefalorahidian, mai ales în cazurile cu inflamatie meningeală severă. Autorii articolului au utilizat cu succes linezolidul în tratamentul meningitelor postraumatice cu stafilococi MRSE cu un nivel scazut al răspunsului inflamator. Efectul terapeutic al linezolidului a fost demonstrat prin metode microbiologice şi prin măsurarea nivelului linezolidului în ser şi în lichidul cefalorahidian (Krueger WA, Kottler B, Will BE, Heininger A, Guggenberger H, Unertl KE. Treatment of Meningitis Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus epidermidis* with Linezolid. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48 (3): 1060-1065).

Cristina Tuchiluş

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 1

EVALUAREA ECOGRAFICĂ A PATOLOGIEI FETALE ÎN TRIMESTRUL I DE SARCINĂ

D. Gafiţanu, Florentina Pricop, Maricica Păvăleanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a III-a Obstetrică Ginecologie

ULTRASONOGRAPHIC ASSESSMENT OF THE FETAL PATHOLOGY IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY (Abstract): The fetal pathology can be diagnosed even from the first trimester of pregnancy using ultrasonographic markers. We tried to follow only one of them, that is nuchal translucency. We measured it in 166 low risk pregnancies after the established protocole. We used both the technique of sequential screening (to establish the chromosomal risk) and the likelyhood ratio of the nuchal translucency for the cardiac (nonchromosomal) pathology. We found a rate of 3.61% cases with high risk for fetal disorders. In these ones is better to use diagnostic investigations such as genetic or morphologic assesment during the second trimester. **Key words**: FIRST TRIMESTER SCREENING, HIGH RISK PREGNANCIES, NUCHAL TRANSLUCENCY

Hiperlucenţa nucală este un parametru echografic care estimează riscul malformativ în primul trimestru de sarcină. Studiile realizate până în prezent au arătat valori crescute faţă de normalul vârstei gestaţionale în cadrul anomaliilor cromosomiale, în special pentru trisomia 21, 18, 13, sindromul Turner şi triplodia (1).

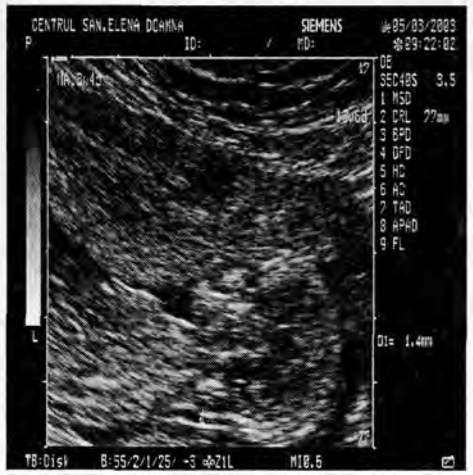


Fig. 1. Măsurarea hiperlucenţei nucale

Anumite tipuri de patologie noncromosomială cum sunt malfomaţiile cardiace, hernia diafragmatică, omfalocelul, anomalia pediculului de inserţie dar şi unele defecte osoase deasemenea prezintă valori crescute ale acestui marker (2).

Scopul lucrării, a fost reprezentat de estimarea riscul malformativ prin evaluarea acestui indice şi a vârstei materne într-o populaţie de gravide cu risc scăzut. Nu ne-am propus să realizăm manevre intervenţionale, diagnostice, având în vedere particularităţile lotului studiat.

MATERIAL ŞI METODĂ

Au fost evaluate echografic 166 de gravide care s-au prezentat pentru întreruperea voluntară a sarcinii în trimestrul I de sarcină, în cadrul Maternităţii Elena Doamna. Anamneza în fiecare caz a evidenţiat absenţa antecedentelor malformative (atât la sarcinile anterioare cât şi în familie) sau a patologiei asociate sarcinii. A fost determinată vârsta maternă şi au fost măsurate valorile hiperlucenţei nucale pentru estimarea riscului malformativ prezent (fig. 1) (1). Acesta a fost considerat semnificativ crescut la valori de peste 1/300 pentru trisomia 21, cea mai frecventă aneuploidie. Din cadrul patologiei non-cromosomiale, cea de tip cardiac (cea mai frecventă), am considerat că are un risc de apariţie mai mare la valori ale hiperlucenţei nucale de peste 3 mm.

REZULTATE

Vârsta medie a gravidelor examinate echografic a fost 25 ± 4,75 ani ani cu limite între 14 şi 38 de ani.

Valoarea medie determinată pentru hiperlucenţa nucală a fost de 14 ± 6mm cu limite între 3,7 şi 0,3 mm conform graficului de mai jos (fig. 2).

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

În 6 cazuri (3,61%) valorile hiperlucenţei nucale au fost de peste 3 mm. Această valoare reprezintă percentilului 95 corespunzător vârstei gestaţionale (3). Integrând valorile obţinute ale hiperlucenţei nucale cu cele ale vârstei materne am obţinut valorile din graficul de mai jos (fig. 3).

Valorile integrate ale celor doi parametrii, conform datelor prezentate în literatura de specialitate, au permis estimarea riscului malformativ prin patologie cromosomială ca fiind mai mare de 1/300 (considerată ca fiind valoare limită pentru evaluarea riscului trisomiei 21), într-un singur caz (4). Valoarea obţinută a fost determinată având în vedere că prin această examinare rata de detecţie este de 75% cu o frecvenţă a rezultatelor fals pozitive de 5% (5).

Pentru celelate 5 cazuri se poate aprecia ca fiind crescut riscul pentru patologie non-cromosomială. Am avut în vedere în special malformaţiile congenitale cardiace ca cel mai frecvent tip prezent (cu o incidenţă care poate ajunge până la 8/1000 naşteri) şi am folosit ca valoare limită pentru evaluarea riscului prin intermediul hiperlucenţei nucale, percentilul 95 corespunzător vârstei gestaţionale. Sensibilitatea depistării poate ajunge până la 56%, pentru o valoare predictiv pozitivă de 1,5% (5). În acest context grupul celor cinci cazuri intră în zona de risc crescut care necesită fie investigare genetică, fie morfologică în trimestrul II (asemenea cazurilor care prezintă antecedente malformative cardiace heredo-colaterale sau diabet zaharat preexistent sarcinii) (1,5).

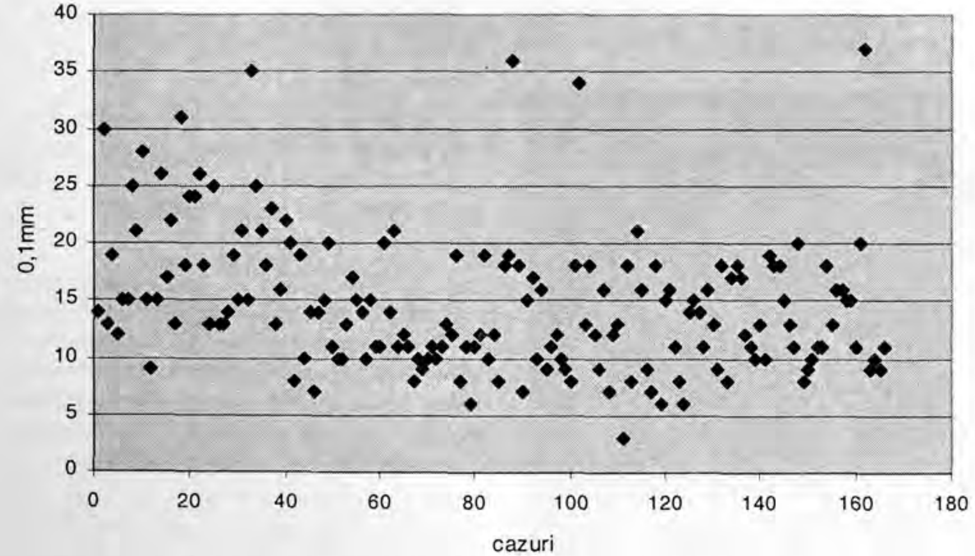


Fig. 2. Distribuţia valorilor hiperlucenţei nucale în lotul studiat

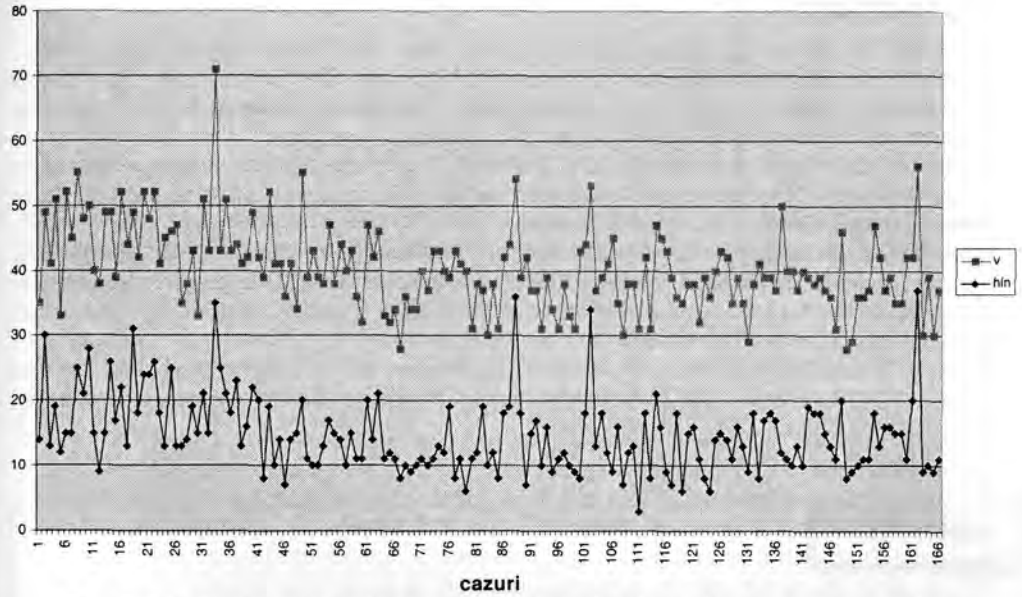


Fig. 3. Distribuţia valorilor hiperlucenţei nucale în funcţie de vârsta cazurilor investigate

Trebuie să avem în vedere şi incidenţa mortalităţii între vârsta de depistare şi termen care atât pentru trisomia 21 cât şi pentru patologia cardiacă este de aproximativ 20-25%. Cu aceste elemente incluse, în funcţie de rata determinărilor fals pozitive de aproximativ 5%, putem estima că pe lotul studiat dacă ar fi continuat evoluţia sarcinii s-ar fi putut naşte 3 nou născuţi care să aibă probleme de sănătate majore, ceea ce reprezintă 1,8% de naşteri în lotul studiat.

Într-un studiu retrospectiv realizat în cadrul Maternităţii Elena Doamna în interval de 12 ani, incidenţa malformaţiilor la naştere a ajuns până la 3,02% de nou născuţi vii (6). În concluzie se poate observa că studiul prospectiv prezentat anterior a prezentat o predictivitate pozitivă de aproximativ 60% acceptabilă pentru condiţiile în care ne desfăşurăm activitatea. În funcţie de această valoare în decursul celor 12 ani ar fi putut fi depistaţi în timp util prin examinare echografică, circa 429 de cazuri (din totalul de 713 nou născuţi vii cu diverse malformaţii), reducând considerabil costurile medicale şi sociale la care a fost supusă societatea ulterior prin asistenţa acestor cazuri.

Lucrarea realizată şi-a propus în primul rând estimarea riscului malformativ într-o populaţie cu risc scăzut. Având în vedere că a avut un caracter observaţional, valorile nu au fost confirmate prin explorarea genetică sau morfologică în trimestrul II de sarcină. Pe lângă aceasta ne-am propus să investigăm şi fezabilitatea realizării unui screening (echografic în acest caz) în cadrul sistemului medical universitar ieşean.

Lucrare realizată cu sprijinul unui grant CNCSIS, proiect tip At, tema nr. 468, contract nr 33541/01.07.2003.

BIBLIOGRAFIE

1. Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders RJM. *The 11-14 weeks scan*. Parthenon Publishing, 1999.
2. Souka AP, Snijders RJM, Novakov A, Soares W, Nicolaides KH. Defects and syndromes in chromosomaly normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998 ; 11 : 391-400.
3. Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicenter project on assesment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998 ; 351 : 343-346.
4. Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003 ; 21 : 313-321.
5. Hyett JA, Perdu M, Sharland JK, Snijders RJM, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation : population based cohort study. *Br Med J* 1999 ; 318 : 81-85.
6. Pricop F, Stavarache M, Gafitanu D, Crauciuc E. Features of 777 fetal malformations detected during a 12-year interval. XXXI-th International Congress on Pathophysiology of Pregnancy, 1999, Beijing, China.

NOUTĂŢI

ROLUL FOSFOLIPAZEI SECRETORII A2 TIP II ÎN PLACA INFLAMATORIE

Numeroase studii au arătat rolul unor markeri plasmatici în extensia plăcii inflamatorii şi relaţia dintre procesul inflamator şi acumularea lipidică în ateroscleroză. Nivelele crescute de CRP (proteină C reactivă) peste 3 mg%o sunt predictori de evenimente cardiovasculare la persoanele fără antecedente semnificative, la pacienţi cu cu boală periferică şi angină stabila sau instabilă, după PTCA. mai multe studii populaţionale au arătat beneficiul terapiei hipolipemiante asupra valorilor crescute de CRP. Recent s-a stabilit că fosfolipaza secretorie A2 tip II este un factor de risc independent de evenimente cardiovasculare. Enzima este prezentă în intima şi media arterială şi hidrolizează fosfolipidele în poziţia sn-2 generând lizofosfolipide şi acizi graşi. S-a realizat şi o corelaţie cu nivelul plasmatic (peste 245 ng/dl) şi apariţia evenimentelor coronariene *atât la pacienţii cu angină stabilă cât şi instabilă*. Relaţia există şi cu nivelele CRP, CK, CK-MB şi troponinei T în angina stabilă. S-au constatat asocieri şi între nivelele crescute de enzimă şi decese prin angină instabilă şi infarct miocardic. Studiul arată veloarea prognostică a acestei enzime (Piek JJ, Winter RJ. Type II secretory phospholipase A2 : The emerging role of biochemical markers of plaque inflamation. *Eur Heart J* 2003 ; 24 : 1804-1806).

F. Mitu

NOI MOLECULE ANTITUMORALE

Acidul 8-flavon-acetic (FAA) este un flavonoid de sinteză cu un profil farmacologic neobişnuit ; ele are o activitate scăzută faţă de tumorile cu creştere rapidă(leucemii), dar are o acţiune largă faţă de tumorile solide cu creştere lentă, acestea din urmă fiind insensibile la majoritatea citostaticelor. Se pare că FAA acţionează prin stimularea celulelor naturale Killer şi prin liza macrofagelor la şoarece. Aceste efecte sunt cunoscute ca fiind mediate prin inducţia de citokine, ca factorul de necroză tumorală a (TNF-α) şi interferoni. Acidul xanton-4-acetic şi analogii 5,6-dimetilaţi sunt analogi structurali ai FAA ce au dovedit o potenţă ridicată şi abilitatea de a induce citokine ca TNF-α în celulele umane. Dihidroxilarea xantonei conduce la derivaţi cu acţiune antitumorală mai pronunţată comparativ cu analogii dimetoxilaţi corespunzători (*Drug Discovery Today* 2003 ; 8 (1)).

Tătărîngă Gabriela

ASPECTE ALE CANDIDOZELOR LA COPIL ÎN PRACTICA DE AMBULATOR

Doina Felea, Silvia Mătăsaru, Silvia Nistor, Luciana Mihăilescu, Antoneta Petroaie, Adriana Cosmescu, Liliana Barbacariu, Otilia Momanu, Ana Maria Slănină, Victoria Maxim
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T.Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Medicină Generală/Medicină de Familie-copii

ASPECTS OF THE CHILDREN'S CANDIDIASIS IN OUTPATIENT PRACTICE (Abstract) : Candidosis are conditions caused by fungi from Candida genus. The most frequently involved in humans pathology is Candida albicans, which, even if is in balance with endogenous bacterial flora, became pathogenous in certain conditions. The hereby study aims to evaluate retrospectively on a period of 5 years (1999-2003), an group of 101 000 children aged 14 days - 18 years, the prevalence of candidosis, the clinical aspects determined in pediatric population diagnosed and treated in the paediatric offices of the outpatient clinic of "Sf. Spiridon" Hospital, as well as the favoring factors of these diseases. From 3806 positive samples for Candida, 2650 (69%) have presented signs of pathogenity of a significant intensity of colonization. 65% of samples have been observed to feminine gender, 35% to masculine gender, 58% of cases from urban areas, 42% from rural environment. The concordance of the lab results having significant values with the manifest clinical symptoms was 85% for the nasal and pharyngeal exudates ; 93% for the examination of the stools and 95% for vaginal secretions. The most frequent clinical aspects were oropharyngeal candidiasis (39%), micotic esofaringitis (0,4%), enterocolitis (15%), micotic colitis (22%), vulvovaginitis (25%). The most frequent favorising factors for the appearance of candidasis have been repeated or prolonged antibiotic treatments (90% of cases), diabetus mellitus (0,3% cases), steroid therapy (0,2% cases), deficitary hygiene (5% cases), diet rich in carbohydrates (9%). This study confirm that Candida albicans con become pathogenous producing signs and symptoms of disease in certain conditions, the most important factor being prolonged or repeated antibiotic treatment.

Key words : CHILDREN, CANDIDIASIS, FAVORISING FACTORS

Candidozele sunt afecţiuni provocate de levuri din genul Candida ce cuprinde peste 100 specii. Cea mai frecvent implicată în patologia umană este Candida albicans ce prezintă dimorfism existând deci atât ca levură cât şi ca hifă (1,2).

În forma sa levurică Candida este un germene comensal dar atunci când formează pseudohife sau hife are rol patogen. Fiind saprofit al mucoasei digestive şi vaginale este în echilibru numeric cu flora bacteriană endogenă.

Diferiţi factori favorizanţi pot modifica acest echilibru, determinând proliferarea locală a levurii care devine patogenă şi se dezvoltă sub formă filamentoasă.

Studiul de faţă îşi propune să evalueze prevalenţa candidozelor, aspectele clinice pe care le-a determinat în populaţia pediatrică diagnosticată şi tratată în ambulatoriu precum şi factorii favorizanţi ai acestor afecţiuni.

MATERIAL ŞI METODĂ

A fost efectuat un studiu retrospectiv pe o perioadă de 5 ani (1999-2003) pe un lot de 101.000 copii în vârstă de 14 zile-18 ani din care au fost selectate 3806 cazuri cu rezultate de laborator pozitive pentru Candida, diagnosticate şi tratate în cabinetele de pediatrie ale Ambulatorului Spitalului „Sf. Spiridon" Iaşi, pentru candidoze cu diverse localizări.

Au fost folosite pentru identificarea cazurilor:

- registrele de consultaţie
- fişele medicale ale bolnavilor
- registrele de laborator

Depistarea Candidei s-a efectuat în Laboratorul de Bacteriologie şi Micologie al Ambulatorului Spitalului „Sf. Spiridon" Iaşi din următoarele produse patologice:

- materii fecale - depistarea s-a efectuat pe frotiu din produs patologic colorat cu albastru de metilen 1%
- exudate nazale şi faringiene - depistarea s-a efectuat prin însămânţări pe mediu Sabouraud
- secreţii vaginale - depistarea s-a efectuat pe frotiu direct din produsul patologic cu coloraţie albastru de metilen 1% şi prin însămânţare pe mediu Sabouraud

Intensitatea colonizării şi prezenţa elementelor de patogenitate a fost exprimată semicantitativ astfel:

candida absentă .... = -
candida rară .... = ±
candida frecventă .... = +
candida numeroasă .... = ++
candida relativ numeroasă . = $\underline{++}$
candida foarte numeroasă .. = $\underline{+++}$
candida abundentă .... = +++

REZULTATE ŞI DISCUŢII

În laboratorul de Bacteriologie au fost depistate în perioada 1999-2003, 3806 probe pozitive cu Candida la copiii consultaţi în cabinetele de Pediatrie ale Ambulatorului Spitalului „Sf. Spiridon" Iaşi reprezentând o prevalenţă de 3,76% din totalul consultaţiilor (fig. 1).

Din totalul de 3806 probe pozitive, 2650 (69%) au prezentat semne de patogenitate şi o intensitate semnificativă a colonizării exprimate semicantitativ astfel: candida frecventă (+) 45%; candida numeroasă (++) 42%; relativ numeroasă ($\underline{++}$) 2%; candida foarte numeroasă ($\underline{+++}$) 6%; candida abundendă (+++) 5%. .

2473 probe reprezentând 65% din total au fost semnalate la sexul feminin şi 1433 probe (35%) la sexul masculin (tab. I). Această distribuţie este probabil influenţată şi de cazurile diagnosticate clinic cu vulvovaginite la fete.

Majoritatea cazurilor au provenit din mediul urban: 58% faţă de 42% din mediul rural (tab. II).

Concordanţa rezultatelor de laborator având valori semnificative cu simptomatologia clinică manifestă a fost de 85% pentru exudatele faringiene şi nazale; 93% pentru examenele materiilor fecale şi 95% pentru secreţiile vulvovaginale.

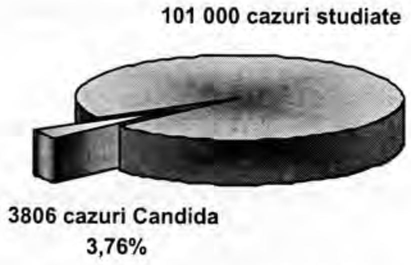


Fig. 1. Prevalenţa candidozelor

TABELUL I
Repartiţia cazurilor după sex

	nr. pacienţi	%
feminin	2473	65%
masculin	1433	35%

TABELUL II
Repartiţia cazurilor după mediu de viaţă

	nr. pacienţi	%
Urban	2207	58%
Rural	1599	42%

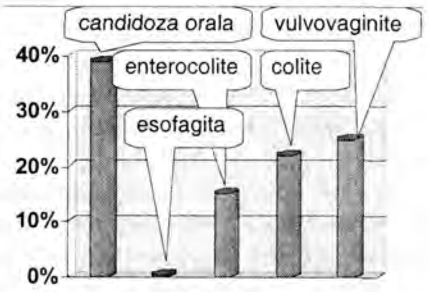


Fig. 2. Manifestări clinice

Cele mai frecvente manifestări clinice au fost: candidoza orofaringiană (39%); esofagita micotică (0,4%); enterocolite (15%); colite micotice (22%); vulvovaginite (25%) (fig. 2).

Severitatea simptomelor pare a varia mult de la pacient la pacient dar cauza acestei variaţii nu este bine stabilită (3). Se sugerează că la unii pacienţi ar exista un element de hipersensibilitate (3).

Candidoza orofaringiană este produsă cel mai frecvent de Candida albicans care este un organism comensal şi face parte din flora normală orală în aproximativ 30-50% din populaţie (4,5) şi este capabilă de a produce infecţii oportuniste în cavitatea orală când există factori predispozanţi.

Esofagita micotică al cărei tablou clinic este dominat de disfagie şi durere retrosternală poate evolua concomitent sau independent de candidoza orală.

Enterocolitele şi colitele cu Candida au apărut în majoritatea cazurilor în legătură cu tratamentele prelungite cu antibiotice şi au prezentat o evoluţie favorabilă sub tratament antifungic făcând dovada etiologiei.

Candidozele vaginului sunt unele din cele mai comune infecţii ale vaginului şi prima înregistrare a bolii a apărut în anul 1849 (6). Candidozele vulvovaginale sunt cel mai frecvent determinate de Candida albicans 80% cazuri; Candida glabrata este întâlnită în 10-16% din cazuri şi Candida tropicalis este întâlnită în proporţie mai mică (7).

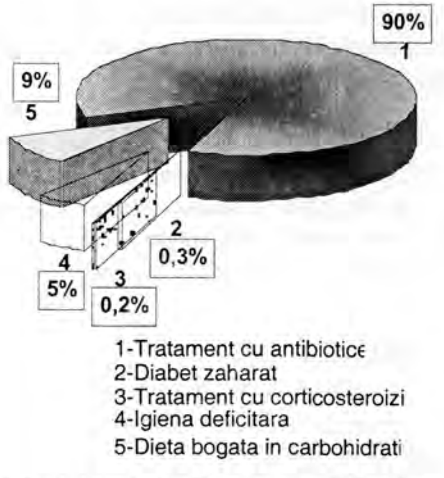


Fig. 3. Factorii favorizanţi ai candidozelor

Flora vaginală normală constituie un mecanism local de apărare împotriva infecţiei candidozice. Sistemul imun al gazdei joacă de asemenea un rol important, anticorpii IgA şi IgG anticandida sunt prezenţi local în ţesutul vaginal şi în circulaţia sistemică (8).

Atunci când mecanismele de apărare sunt perturbate sau devin deficitare, mediul rezultat permite candidei să acţioneze ca un patogen şi să cauzeze infecţia.

Cei mai frecvenţi factori favorizanţi ai apariţiei candidozelor indiferent de localizare au fost: tratamentele repetate sau prelungite cu antibiotice 90% cazuri; diabetul zaharat 0,3% cazuri; terapia cu corticosteroizi 0,2% cazuri; igiena deficitară 5% cazuri; dieta bogată în carbohidraţi 9% cazuri (fig. 3).

Nevielle şi col. (6) au identificat 3 factori generali ce pot duce la candidoză orofaringiană clinic manifestă dar care sunt valabili în general şi pentru alte tipuri de candidoze: a) statusul imun al gazdei; b) mediul mucoaselor; c) tipul particular de Candida (forma de hifă este de obicei asociată cu infecţiozitatea).

Opiniile variază referitor la ce antibiotice sunt mai frecvent implicate dar ampicilina şi tetraciclina au fost cel mai frecvent menţionate în literatură ca favorizând apariţia candidozelor (9).

CONCLUZII

Candida albicans cea mai frecventă levură din genul Candida este un comensal al tubului gastro-intestinal, piele, vagin şi în condiţiile schimbărilor de mediu devine patogenă producând semne şi simptome de boală.

Cele mai frecvente manifestări clinice au fost candidozele orale, colitele şi vulvovaginitele.

Cel mai important factor favorizant al apariţiei manifestărilor clinice indiferent de localizare au fost tratamentele îndelungate sau repetate cu antibiotice.

BIBLIOGRAFIE

1. Luca M. Micete. In: *Parazitologie şi Micologie Medicală*. Bucureşti: Ed. Medicală, 1997, 147-163.
2. Granger S. The Aetiology and Pathogenesis of Vaginal Candidosis: An Update. *Br J Clin Practice* 1992; 4: 265-266.
3. Scudamore JA. The Treatment of Acute and Chronic Vaginal Candidosis. *Br J Clin Practice* 1992; 4: 260-263.
4. Fotos PG, Lilly JP. Clinical management of oral and perioral candidosis. *Dermatol Clin* 1996; 14 (2): 273-280.
5. Hoppe JE. Treatment of oropharyngeal candidiasis and candidal diaper dermatitis in neonates and infants: review and reappraisal. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16 (9): 885-894.
6. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Oral & Maxillofacial Pathology*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995, 163-169.
7. Edwards JE Jr, Bodey GP, Bowden RA. International Conference for the Development of a Consensus on the Management and Prevention of Severe Candidal Infections. *Clin Infect Dis* 1997; 25 (1): 43-59.
8. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 30 (4): 662-678.
9. Lewis RE, Klepser ME. The changing face of nosocomial candidemia: epidemiology, resistance, and drug therapy. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56 (6): 525-533.

NOUTĂŢI

RECUPERAREA FUNCŢIEI RENALE, DUPĂ O LUNGĂ PERIOADĂ DE DIALIZĂ, ÎN SINDROMUL HEMOLITIC ŞI UREMIC

Recuperarea de durată a funcţiei renale la rinichiul nativ, după sindrom hemolitic şi uremic (SHU), este foarte rară. La o fetiţă de 8 ani şi la un băieţel de 3 ani, suferinzi de SHU atipic, respectiv asociat diareii, s-a descris apariţia insuficienţei renale în stadiul terminal. Ambii au recuperat funcţia renală după o lungă perioadă de anurie şi dializă de 8, respectiv 16 luni. După un lung interval de urmărire – 7 şi 5 ani de la scoaterea din programul de dializă , ei au prezentat funcţie renală normală sau uşor modificată (creatinina plasmatică a fost de 84 şi 90 mmol/ml). În plus, creşterea şi dezvoltarea cognitivă au fost normale. Autorii concluzionează că este prudent în a adopta rezerve în indicaţia de transplant precoce la copiii care prezintă insuficienţă renală, aparent terminală, secundară SHU (Brunner K, Bianchetti MG, Neuhaus TJ. Recovery of renal function after long-term dialysis in hemolytic uremic syndrome. *Ped Nephrol* 2004; 19 (2): 229-231).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 1

MANIFESTĂRI DISAUTONOMICE ÎN POLINEUROPATIILE DEMIELINIZANTE INFLAMATORII ACUTE

D. Cuciureanu, Rodica Prodan
Unifersitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Neurologie

AUTONOMIC DYSFUNCTION IN ACUTE INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHY (Abstract): Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP) is an autoimmune process that is characterized by progressive weakness, mild sensory changes and autonomic dysfunction. It is a rare disorder, afflicting about 1 person in 100,000. Yet, since the decline in the number of polio cases, it represents the most common cause of acute neuromuscular paralysis. AIDP is thought to arise as a result of the production of antibody to bacterial Campylobacter jejuni, sugar-containing surface antigen(s) that, due to molecular mimicry, cross-react with the myelin sheath and the axons of nerve cells. Antibody and/or cell mediated immune reactions are believed to produce degeneration of the nerve or interruption of neurotransmission. Autonomic dysfunction include: transient hypertension or, less often, hypotension, sinus tachycardia, bradycardia, urinary retention who usually improves in parallel with motor and sensory function. Our purpose was to study the disturbances of autonomic function of the patients with acute idiopathic demyelinating polyneuropathy. We had studied 36 patients with AIDP admited in I-st Clinic of Neurology, Iassy, between 1998 and 2002. Analyzing the evolution of this autonomic disturbances we observed the early onset together with motor symptoms, tachycardia and tachypnea was more persistent and a real vital risk factor. **Key words**: AIDP, GUILLAIN-BARR‹ SYNDROME, DEMYELINATING DISEASE

Polineuropatiile demielinizante acute inflamatorii (Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy) sunt afecţiuni determinate de afectarea sistematizată şi concomitentă a rădăcinilor nervilor periferici, printr-un proces inflamator ce are la bază un mecanism autoimun, parţial descifrat.

Diagnosticul clinic, riguros cuantificat de Asbury şi Hugues, se bazează pe apariţia unui deficit motor flasc al membrelor, relativ simetric, cu abolirea reflexelor osteotendinoase, însoţit de fenomene senzitive subiective (parestezii, rahialgii) şi obiective (de tip radiculonevritic şi mioartrokinetic), afectări de nervi cranieni şi fenomene disautonomice (1). Din simptomatologia clinică, de multe ori dramatică, se desprind manifestările autonomice ce pot fi doar asociate „marii tetraplegii" sau pot constitui, în unele situaţii clinice, semnele majore ale bolii, atât ca manifestare clinică cât şi ca marker de gravitate şi prognostic infaust.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul întrepins de noi a urmărit analiza simptomatologiei disautonomice, surprinderea unor patternuri evolutive, la pacienţii cu polineuropatii demielinizante acute inflamatorii, având în vedere gravitatea acestor fenomenelor, ce constituie principala cauză de deces a acestor pacienţi.

Metodologia de studiu a constat în analiza unui număr de 36 pacienţi internaţi cu polineuropatii demielinizante acute inflamatorii în Clinica I Neurologie Iaşi în perioada 1998-2002. Diagnosticul a fost precizat prin coroborarea datelor clinice (criterii Asbury) cu examenul lichidului cefalorahidian (disociaţie albumino-citologică) şi explorările electrofiziologice (identificarea blocului de conducţie nervoasă). Manifestările disautonomice au fost identificate şi monitorizate prin supraveghere clinică activă, (conform unei fişe întocmite de clinica noastră), controlul tensiunii arteriale, măsurarea frecvenţei cardiace, cercetarea aspectului EKG, al electrolitemiei şi al respiraţiei, în clinică sau în serviciul de terapie intensivă. Protocolul de monitorizare a constat în prima săptămână din: urmărirea tensiunii arteriale şi a frecvenţelor respiratorii şi cardiace la interval de 2 ore, EKG la 12 ore, determinarea electrolitemiei la 24 ore în primele 5 zile, cu dublarea intervalelor în următoarele 7 zile. 5 pacienţi au fost monitorizaţi pentru EKG prin aparat Hollter.

REZULTATE

Analiza lotului studiat, ce a reprezentat 0,22 % din totalul internărilor clinicii, a evidenţiat o predominenţă a sexului feminin (21/15) şi a decadelor de vârstă a IV-a şi a V-a. Debutul simptomatologiei neurologice a fost precedat în 15 cazuri (41,6 %) de infecţii ale tractului respirator superior şi în 2 cazuri (5,5 %) de enterocolite acute, identificate anamnestic pe parcursul a două săptămâni precedente, în restul lotului neputându-se identifica patologii preexistente sau etiologii ce ar clasifica simptomatologia bolii în formele secundare ale polineuropatiilor demielinizante acute inflamatorii.

Manifestările clinice constatate au conturat tablourile clinice ale mai multor forme topografice: spinale (50%), mezocefalice (5,5%), mixte (28%), mielopoliradiculonevrite (11%), Miller Fisher (5,5%), iar din punct de vedere evolutiv 10 pacienţi au prezentat evoluţie ascendentă tip Landry. Fenomene disautonomice, de diferite intensităţi, au fost întâlnite la 26 (74%) dintre pacienţi. Monitorizarea tulburărilor cardiovasculare a relevat 3 patternuri clinice:

- tahicardie sinusală în 2 cazuri;
- tahicardie sinusală cu hipertensiune arterială în 16 cazuri;
- bradicardie cu hipotensiune arterială în 4 cazuri.

Modificarea frecvenţei cardiace de repaus însoţită de variaţiile tensionale menţionate au fost constatate încă din momentul internării, evoluţia lor ulterioară fiind variabilă. Astfel cu excepţia a 2 pacienţi ce au instalat tulburări de ritm majore şi au decedat la sfârşitul primei săptămâni, tahicardia sinusală cu hipertensiune arterială a persistat, în asociaţie, (cu unele variaţii) la toţi pacienţii în prima săptămână, valorile medii ale lotului înjumătăţindu-se la fiecare săptămână ulterioară. Bradicardia însoţită de hipotensiune s-a dovedit a fi mai persistentă, 3 dintre pacienţi decedând (fig. 1).

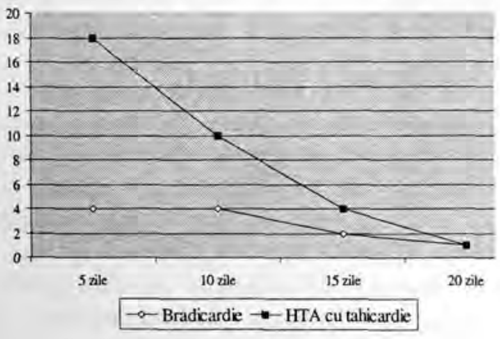


Fig. 1. Variabilitatea disautonomiei cardiovasculare

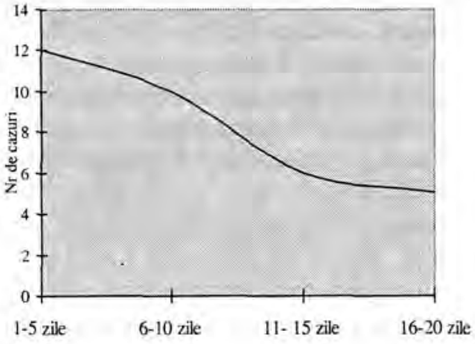


Fig. 2. Variabilitatea disautonomiei respiratorii

Tulburările respiratorii de tipul dispnee cu tahipnee au fost întâlnite în 12 (33,3%) cazuri, asociate tulburărilor de ritm cardiac încât este dificil de apreciat proporţia care se datorează disfuncţiei cardiace şi cât mecanismului ventilator. 6 pacienţi au necesitat respiraţie asistată pe durate cuprinse între 3 şi 5 zile, 5 dintre ei decedând (asociind bradicardie în 3 cazuri şi tahicardie cu tulburări de ritm în 2 cazuri) (fig. 2).

Monitorizarea EKG a relevat pe lângă tulburările ritmului cardiac, subdenivelări ale segmentului ST în 9 cazuri, cu remisiune spontană la 4 dintre pacienţi. Hiponatremia moderată constatată în 8 cazuri nu a pus probleme de risc vital. Alte tulburări disautonomice au constat în tulburări de sudoraţie în 6 cazuri, în 5 (14%) cazuri s-a constatându-se retenţie urinară survenită în a doua săptămână de la debut.

DISCUŢII

Descrisă pentru prima dată la jumătatea secolului XIX de către Wardrop şi Ollivier, semnalată ulterior de Landry ("paralizie motorie, acută, ascendentă cu tulburări respiratorii şi exitus") polineuropatia demielinizantă acută inflamatorie a fost definită ca entitate clinică în 1916 de către Guillain, Barré şi Strohl sub denumirea de "radiculonevrită spontan curabilă". În deceniile al VII lea şi al VIII-lea ale secolului trecut studii aprofundate au adus date concrete despre procesul anatomopatologic, patogenie şi modificările electrofiziologice ale afecţiunii cunoscute multă vreme sub denumirea de "poliradiculonevrită acută idiopatică" sau "sindromul Guillain-Barré". Actuala denumire, ce sugerează aspectul topografic, morfopatologic, evolutiv şi patogenic este rezultatul ultimelor clasificări ale afecţiunilor demielinizante rapid progresive ale sistemului nervos periferic în care afecţiunea este însoţită de: neuropatia acută senzitivo-motorie, neuropatia acută axonală motorie şi sindromul Miller-Fisher. Odată cu scăderea dramatică a infecţiei poliomielitice, polineuropatia demielinizantă acută inflamatorie a devenit principala cauză a paraliziilor acute flasce pe mapamond cu o incidenţă de 0,6 - 1 cazuri la suta de mii de locuitori (2). Aparent primitivă sau secundară (infecţioasă, toxică, endocrino-metabolică paraneoplazică, colagenozică, postvaccinoterapie sau seroterapie, după intervenţii chirurgicale, piretoterapie, transfuzii) afecţiunea recunoaşte o cale patogenică comună: răspuns imun mediat celular şi umoral (Ig M, Ig G, Ig A) îndreptat împotriva unor componente ale tecii de mielină din structura nervilor periferici, rădăcinilor nervoase, ganglionilor vegetativi, datorită unui fenomen de mimetism antigenic. În forma idiopatică, mai studiată, reacţia autoimună pare a fi determinată de mimetismul antigenic dintre gangliozidele tecii de mielină şi lipopolizaharidele bacteriei enteropatogene Campilobacter jejuni, fapt confirmat de detectarea în plasma pacienţilor afectaţi a autoanticorpilor anti MAG, -GM1b, -GM1, GQ1b etc. (3). Consecinţa procesului inflamator mediat imun este o demielinizare segmentară având drept tulburare fiziopatologică întârzierea sau blocarea transmiterii influxului nervos ("bloc de conducţie") cu alterarea funcţiilor structurilor nervoase implicate şi apariţia simptomatologie clinice.

Majoritatea studiilor clinice relevă anamnestic existenţa unei infecţii respiratorii sau gastrointestinale (cu 1-3 săptămâni înainte de debut) în 60-70% dintre cazuri, procentul mai mic constatat de noi (47,1%) se datorează probabil unei cooperări mai dificile cu pacienţii marcaţi de instalarea noi lor drame (4). Fără a analiza tulburările senzitivo motorii, ce nu constituie subiectul lucrării noastre, trebuie să precizăm că tulburările disautonomice se pot asocia precedentelor în grade variabile, 55-66% după Asahina M et al. putând să predomine ca debut sau ca manifestări clinice (forma disautonomică a lui Young şi Adams) (5).

Constatarea, în studiul nostru a unei incidenţe crescute a fenomenelor disautonomice (74%) comparativ cu datele din literatura de specialitate vine în sprijinul ipotezei lui Radziwill AJ ce apreciază o modificare a aspectului clinic (variabil totuşi) al bolii la nivel global (6). Cea mai comună disfuncţie autonomă este tahicardia sinusală, prezentă de la debutul bolii cu evoluţie remisivă parţial, după prima săptămână, în studiul nostru, în timp ce bradicardia este întâlnită mai rar şi la pacienţii intubaţi sau la cei ce sunt supuşi unor stimulări vagale terapeutice. Contrar datelor publicate de unii autori ce au constatat creşteri severe, labile, ale tensiunii arteriale, dar tranzitorii, rezultatele studiului nostru arată creşteri moderate ale valorilor sistolice (pâna la 185 mmHg), asociate întotdeauna tahicardiei, persistente pe parcursul primei săptămâni de evoluţie (7). Proporţia tulburărilor respiratorii întâlnite (33,3%) la pacienţii studiaţi este similară cu majoritatea datelor comunicate în literatură diferind prin procentul mic (16,6%) de pacienţi ce au necesitat respiraţie asistată comparativ cu datele lui Téllez-Zenteno JF (33-54%) (8). Fenomenele de retenţie urinară, constatate în 14% dintre pacienţi (10-15% după 9) sunt consecinţa extensiei procesului inflamator la nivel medular.

CONCLUZII

Urmărind curba evolutivă a fenomenelor disautonomice s-a constatat debutul lor chiar din primele zile ale apariţiei tabloului motor, cu alură descendentă, fenomenele cardiorespiratorii fiind mai persistente şi constituind un factor major de risc vital (rata de deces 14%).

BIBLIOGRAFIE

1. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1990 ; 27 : Suppl : S21-24.
2. Mori K, Hattori N, Sugiura M et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy presenting with features of GBS. *Neurol* 2002 ; 58 : 979-982.
3. Ang CW, Laman JD, Willison HJ et al. Structure of Campylobacter jejuni lipopolysaccharides determines antiganglioside specificity and clinical features of Guillain-Barré and Miller Fisher patients. *Infect Immunit* 2002 ; 70 : 1202-1208.
4. Hadden RDM, Karch H, Hartung HP et al. Preceding infections, immune factors and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Neurol* 2001 ; 56 : 758-765.
5. Asahina M, Kuwabara S, Suzuki A, Hattori T. Autonomic function in demyelinating and axonal subtypes of Guillain-Barré syndrome. *Acta Neurol Scand* 2002 ; 105 (1) : 44.
6. Radziwill AJ, Kuntzer T, Steck AJ. Immunopathology and treatments of Guillain-Barre syndrome and of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, *Rev Neurol* 2002 ; 158 (3) : 301-310.
7. Van Doorn PA, Garssen MPJ. Treatment of immune neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2002 ; 15 : 623-631.
8. Téllez-Zenteno JF, Jacinto-Tinajero JC, Ávila-Funes A, García-Ramos G, Negrete-Pulido O. Guillain-Barré syndrome. Experience in a third level hospital, *Rev Invest Clin* 2001 ; 53 (4) : 311-314.
9. Willison HJ, Yuki N. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 2002 ; 125 : 2591-2625.
10. Adams R, Victor M, Ropper A. *Principles of Neurology*. ed. VI. Mc Graw-Hil, 1997, 1312-1321.

INTOXICAŢIA PROFESIONALĂ CU PLUMB CA PATOLOGIE DE GRUP RAPORTAREA UNEI SERII DE 12 CAZURI CLINICE

Cornelia Mihalache[1], Veronica Oprea[1], Brânduşa Constantin[1], Wanda Pintilie[2], ElenaTeslariu[2], Cristina Pal[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Medicina Muncii
Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi
2 Laboratorul de Toxicologie
3 Clinica de Medicina Muncii

CHRONIC LEAD POISONING LIKE A GROUP PATHOLOGY. CLINICAL REPORT OF 12 CASES (Abstract) : The objective of this article is to present a series of 12 cases with the chronic lead poisoning produced after a short but intensive professional exposure (in average 12-14 hours per day, 41,6 days) at mineral dust and oxides containing lead (technical revision of a oven and of a furnace network by mechanical and welding operation). After the first case with saturnin colic, all the workers of the same team (n = 12) were hospitalised (average time was of 14 days) with clinical examination and by specific toxicological indicators. Particularly, for clinical picture were uncharacteristic and oligosymptomatic complaints. Occupational exposure was argumented by the level of Pb-blood (46,8-286 mg/100 ml are ranges), Pb-urine (221-637 mg/l are ranges), d-aminolevulinic urinary acid (22,9-99,1 mg/l are ranges) and increased urinary coprophorphyrins (+ +, + + +) exceeding biological limits and high urinary descharge of lead induced by $CaNa_2$-EDTA treatment. The biological effects of lead intoxication consist in the occurence of stippled basophylic erytrocites (2 cases with 46000/1 mil erytrocites), the anemia (only 4 cases with haematocrit Ł 40%) and the liver citolitic syndrome (the increase of GPT, GOT and of g–GT). These changes and the polineuropathic syndrome (the decrease of motor and sensitive speed velocity) were judged by toxic combination between ethanol and lead. **Key words** : Lead, CHRONIC POISONING, OCCUPATIONAL EXPOSURE, CLINIC REPORT

OBIECTIVE

Prezentarea unei serii de 12 cazuri cu intoxicaţie profesională cu plumb produse în anul 2002, într-un grup ocupaţional cu expunere intensă (12-14 ore/zi) şi de scurtă durată (în medie 41,6 zile).

MATERIAL ŞI METODE

Seria de cazuri a fost deschisă în octombrie 2002 (după 42 zile de expunere) de un salariat (sudor, 30 ani) internat în urgenţă la Clinica Medicală Sibiu cu diagnosticul de colică saturnină, intoxicaţie cronică cu plumb, sindrom neurastenic şi anemic. Cazul a atras atenţia asupra grupului ocupaţional din care a provenit bolnavul : o echipă de 12 muncitori detaşaţi din judeţul Bacău la Copşa Mică (combinat de metale neferoase) pentru lucrări de tip revizii tehnice.

DESCRIEREA ANAMNESTICĂ A EXPUNERII PROFESIONALE

Lucrările executate au constat în demontarea unui cuptor (coşul de fum de la furnalul de topire minereuri) şi înlocuirea unor segmente ale conductelor de transport. Operaţiile tehnologice efectuate au constat în demontare (ţevi din fier carbon cu placaje interioare din cărămidă şamotată) prin operaţii de lăcătuşărie, tăiere prin sudură, dislocări prin utilizarea pick-hammer-ului. Înlocuirea conductelor (la aproximativ 12 metri înălţime) s-a făcut în special prin operaţii de sudură electrică în condiţii de ventilaţie redusă/absentă, montaje mecanice, efectuate cu efort fizic crescut, poziţii vicioase de lucru (centură de siguranţă, poziţia ghemuit în interiorul ţevilor cu diametrul până la 1,6-1,8 m). Toate intervenţiile asupra ţevilor vechi erau intens pulverulente (depozite groase de pulberi arse de minereuri nefieroase introduse în cuptor şi topite : produse din import, compoziţie bogată în Cu, Zn, Pb, Au, Ag). Pentru finalizarea lucrării s-a lucrat intensiv 12-14 ore/zi în regim de 7 zile/săptămână (în zilele de week-end numai câte 8 ore/zi). Durata totală a expunerii grupului a variat între 36 şi 50 zile.

Echipamentul de protecţie individuală a fost compus din cizme, mănuşi, salopetă, cască, cu „măşti" improprii, confecţionate din pânză (tifon ! ?) care declarativ deveneau „negre" după aproximativ 30 minute de la începerea lucrului.

Expunerea grupului este considerată aproximativ egală pentru sudori şi lăcătuşi mecanici conduşi de un maistru. Cel mai puţin expus (teoretic fără expunere) a fost considerat conducătorul auto a cărui misiune a fost de transport a muncitorilor, dar cu staţionare permanentă la poarta întreprinderii. A intrat în hala de lucru pentru perioade scurte (în medie 30 minute), în aproximativ 10 zile disparate.

Debutul studiului clinico-paraclinic asupra grupului a avut loc la aproximativ 11 zile după încetarea expunerii profesionale şi în absenţa unei simptomatologii clinice zgomotoase.

METODOLOGIA DE STUDIU

A constat în :

- examen clinic general (consemnarea simptomelor/semnelor specifice atingerilor toxice multisistemice din intoxicaţia cu plumb).
- măsurarea indicatorilor de expunere : plumbemie (Pb-S), plumburie (Pb-U), acidul d-aminolevulinic (D-ALA), coproporfirine urinare (CP).
- măsurarea indicatorilor de efect biologic : hemoglobină, bilirubinemie, hematii cu granulaţii bazofile (HGB), transaminaze, parametri electroneuromiografici (VCM, VCS).

TABELUL I

Variabile fiziologice şi profesionale ale grupului (n=12)

Nr. subiecţi	**Vârsta (media : ani)**	**Profesia (operaţii tehnologice efectuate)**	**Vechimea ocupaţională totală (media : ani)**	**Durata expunerii la plumb (media : zile)**
4	37,2 (27-40)	Lăcătuş mecanic (montaj conducte)	20 (1,5-28)	41,07 (36-50)
5	39,0 (29-48)	Sudori (sudură electrică) în incintă închisă (lumen ţevi) şi deschisă	18,06 (2-28)	47,04 (42-50)
1	48	Maistru : coordonare lucrări	29	50
1	44	Vopsitor – aplicare grunduri şi vopsele refractare, transfer de sarcini-lăcătuşerie	20	50
1	51	Conducător auto – transportul echipei (intrare-ieşire din schimb)	20	50
Total 12	41,09		20,08	41,6

PREZENTAREA GRUPULUI

Cei 12 subiecţi expuşi au fost incluşi în studiu, prin internare în Clinica de Medicina Muncii Iaşi, durata medie a spitalizării fiind de 14 zile, în două etape separate de un interval liber de 10 zile.

Se reţine ca particulară expunerea medie de 41,6 zile, cu durată zilnică a lucrului depăşind limita admisibilă de 8 ore (40 ore/săptămână), în condiţii deosebite de risc toxic : dezafectarea instalaţiilor de topire a minereurilor conţinând pulberi şi oxizi de plumb, lucrul în spaţii închise (interiorul conductelor) slab ventilate şi în absenţa echipamentului de protecţie corespunzător (masca pentru pulberi sau gaze). Vârsta medie de 41,09 ani indică o echipă cu o capacitate de muncă şi probabilitate de reactivitate normală. Antecedentele personale patologice nu au evidenţiat manifestări importante.

Dintre obiceiurile de viaţă notăm consumul cronic de băuturi alcoolice declarat „frecvent" zilnic, inclusiv pe durata expunerii analizate, de toţi subiecţii şi fumatul (media de 20 ţigarete/zi timp de 18 ani la 8 subiecţi).

Simptomatologia declarată anamnestic şi la internare este considerată săracă şi puţin sugestivă pentru saturnismul clasic. Un număr de 4 subiecţi au prezentat manifestări sistemice încadrabile în sindromul asteno-vegetativ cu reacţii anxioase şi preocupări obsesivo-fobice în relaţie cu gravitatea posibilă a intoxicaţiei, iar în 3 cazuri sindrom algoparestezic distal, simetric şi bilateral sugerând un sindrom polineuropatic. A frapat simptomatologia digestivă (sindrom dureros abdominal nespecific, cu localizare predominantă în epigastru şi hipocondrul drept, cu unele caracteristici clasice de saţietate precoce, gust metalic, balonări. Greţurile şi vărsăturile au fost declarate de 2 subiecţi care aveau şi constipaţie. Un singur caz a fost diagnosticat anterior cu colică saturnină tipică, actual fiind fără acuze digestive importante. Durerile aparţinând „sindromului pseudoreumatic" au sugerat prin localizare, intensitate şi mod de evoluţie mai mult suprasolicitări musculo-osteo-articulară (1 sudor - 46 ani cu hernie de disc operată la vârsta de 36 ani), lombosacralgie cronică (3 subiecţi).

Clinico-paraclinic, s-a evidenţiat prezenţa diabetului zaharat tip II la un sudor de 48 ani (neglijat terapeutic ; valori glicemice a jeune 2,64-1,64 g%o), un caz (51 ani, conducător auto) cu HTAE stadiul I şi un subiect de 46 ani cu suferinţă cronică hepatică (Ac anti VHC prezenţi).

Administrarea intravenoasă de Edetamin 1g x 2 ori/zi, cu durată de 5 zile antrenează eliminarea plumbului în urină cu valori depăşind 12 mg/5 zile numai în 2 cazuri în

TABELUL II

Rezultatele examenului clinic

Nr.	**Simptome generale n=4**	**Simptome digestive n=5 +1**	**Manifestări locomotorii n=4**	**Tulburări neurologice n=3**	**Alte simptome**
12	astenie fizică şi psihică irascibilitate cefalee difuză reacţii anxioase	dureri epigastrice greţuri, pirozis, balonări, constipaţie (2) colică (1)	lombalgie cronică dureri pseudo-reumatice (genunchi, gambe)	parestezii la nivelul membrelor inferioare şi superioare (simetric şi bilateral)	dispnee de efort, tuse iritativă

TABELUL III

Investigaţii biotoxicologice (I şi II: prima, respectiv a doua internare)

Meseria şi vârsta	Pb-S µg/ 100 ml sânge		Pb-U µg/l		Pb-U µg/ 1 zi de EDTA	Pb-U µg/ 5 zile de EDTA	Pb-U/µg 1 zi EDTA	Pb-U/µg 3-5 zile EDTA
	I	II	I	II	I		II	
Lăcătuş 27	46,8	22,88	351	63,7	1628	8060	416	1289
Lăcătuş 46	96,2	26	364	82,8	1352	6219	1352	6219
Sudor 48	104	14,56	364	66,3	676	3380	165	524/3
Sudor 42	109	28,6	637	63,7	1924	1924/1	275,6	1129,9/3
Conducător auto 51	65	11,5	325	83,2	260	1222	78	273/3
Sudor 29	205	28,6	221	94,9	2028	10140	624	1996/3
Maistru 48	75,4	16,2	247	84,5	884	795,6	124	561,6
Lăcătuş 40	96,2	20,8	403	75,4	2028	7706,4	254	1019/3
Vopsitor 44	78	26	325	80,6	2548	13249	895	1225,1/3
Sudor 46	106	20,8	481	67,3	218,4	2184	1976	9684,4/5
Lăcătuş 35	106,6	35,1	429	83,2	1612	13704	83	232
Sudor 30	286	-	91,0	-	431,6	1769/3 zile	-	-

Limite biologice tolerabile propuse (sfârşitul schimbului de lucru):
Pb-S = 40 mg/100ml; PB-U = 150 mg/l; ALA-U = 10 mg/l; CP-U = 300 mg/l

care este pe deplin justificat diagnosticul de intoxicaţie cronică cu plumb produsă prin mecanisme etiopatogenice particulare acestei expuneri de scurtă durată, dar intensive. În restul cazurilor (descărcare pe total 5 zile între 2184 şi 10140 µg Pb) este argumentată prezenţa toxicului în organism în grade de absorbţie de la mediu la excesiv.

S-a preferat diagnosticul de intoxicaţie cronică prin valorile excesive ale Pb-S, Pb-U spontane (2 indicatori majori) la care se adaugă valorile indicatorilor de efect biologic (tabel IV).

Reluarea terapiei cu EDTA la interval de 10 zile a dus la descărcarea organismului cu eliminări la a doua internare mult mai reduse (s-a limitat administrarea la 3 zile în 6 cazuri), eliminări care vor continua spontan pe o durată variabilă de timp.

În concordanţă cu aceşti indicatori de expunere, acidul δ-aminolevulinic depăşeşte 20 mg/l (25,7 ; 22,9) la 2 subiecţi (lăcătuş, vopsitor) atingând între 47,2-62,1 mg/l (lăcătuşi) cu valori extreme de peste 90 mg/l la 2 sudori (29 ani şi respectiv 46 ani). Coproporfirinele urinare apreciate semicantitativ au fost prezente la toţi subiecţii (++ ; +++ semnificând valori peste limita admisibilă de 300 µg/l) cu excepţia conducătorului auto (CP ±). Prin aceşti parametri toxicologici s-a dovedit în toate cazurile expunerea recentă şi intensivă la plumb, metal aflat în circuitul toxicocinetic caracteristic acestei etape.

INDICATORI DE EFECT BIOLOGIC HEMATOLOGIC

Hematologic au fost decelate efecte exprimând impactul inhibitor enzimatic al plumbului asupra *sintezei* hemoglobinei şi efecte rezultate din afectarea duratei de viaţă a eritrocitelor (4 subiecţi cu hematocritul ≤ 40% şi reticulocitoză între 1,8 şi 3%). Numărul cazurilor cu HGB >5000/1 mil. eritrocite a fost de 4 cu valori absolute de 46000 (2 cazuri), 41000 (1 caz), 7600 (1 caz), în restul grupului HGB fiind în limite normale (tabelul IV).

Un sindrom hepatocitolitic a fost evidenţiat la 11 subiecţi (TGP: 30-179 UI/l cu media de 78 UI/l şi TGO: 57-102 UI/l cu media 66 UI/l) concomitent cu creşterea γ-GT: 55-78 (media de 67,2 UI).

TABELUL IV

Indicatori de efect biologic (n=12, I, II= *determinări* la prima şi respectiv a doua internare)

	DALA (mg/l)		CP		HGB (nr./1 mil.E)
	I	II	I	II	I
Lăcătuş 27	62,1	7,14	++	±	41 000
Lăcătuş 46	14,85	9,13	+	±	46 000
Sudor 48	13,56	7,56	++	-	1 500
Sudor 42	43,12	6,71	+++	±	46 000
Conducător auto 51	4,28	3,57	±	-	80
Sudor 29	99,1	19,14	+	-	7 600
Maistru 48	5,85	6,42	+++	-	2 300
Lăcătuş 40	47,2	6,50	+	±	1 800
Sudor 46	91,8	9,9	+++	-	2 800
Vopsitor 44	22,9	9,13	++	±	900
Lăcătuş 35	25,7	-	+++	±	3 500
Sudor 30	17,4	0	++	0	200

DISCUŢII

Concentraţii mari *ale plumbului* în sânge şi urină constituie indicatori valoroşi pentru gradul de absorbţie direct legat de expunere. Concentraţia Pb-S este o indicaţie valoroasă asupra intensităţii unei expuneri recente la plumb (2,3). Concentraţii superioare la 70 -100 µg/100 ml sânge total indică expuneri grave şi intense. După încetarea expunerii, valorile plumbemiei scad iniţial destul de rapid, reflectând schimburile intercompartimentale dinamice din repartiţia toxicului în organism. Dozările plumburiei sunt valoroase întrucât conţinutul în plumb al urinii creşte destul de repede, iar după încetarea expunerii eliminările pot continua timp îndelungat permiţând un diagnostic retroactiv (1).

Concentraţia Pb-S şi Pb-U sunt utile pentru stabilirea diagnosticului precoce de intoxicaţie cu plumb, reflectând prezenţa plumbului în organism (repartiţia fracţiunii mobile în ţesuturile moi şi spre căile de eliminare şi depozitare ulterioară în schelet) (1). Niveluri anormal de mari ale acestor indicatori pot să nu fie însoţite de simptome de intoxicaţie (vor scădea pe măsura repartizării plumbului în ţesuturile moi şi în schelet). Dimpotrivă, diagnosticul de intoxicaţie cu plumb poate fi susţinut în faţa unor valori ale plumbului la limita celor normale, dar cu tablou clinic şi expunere foarte sugestivă. Diagnosticul intoxicaţiei cu plumb trebuie să continue să se bazeze pe pricepere şi raţionament în evidenţierea şi interpretarea fenomenelor clinice. Absorbţia de plumb nu este sinonimă cu intoxicaţia cu plumb şi nici nu înseamnă că salariatul care continuă să lucreze cu plumb nu va face boala (intoxicaţia clasică cronică).

Intoxicaţia cronică cu plumb (saturnismul) se produce, în condiţiile actuale mult mai rar şi îmbrăcând forme clinice puţin severe. Cazurile cu encefalopatie toxică gravă (marea encefalopatie Duvoir: sindrom comatos, uremic şi delirant) au dispărut aproape complet. Unele intoxicaţii severe se mai produc accidental în expuneri non-profesional: manevrare accidentală de tetraetil de plumb, consum de ţuică distilată în cazane conţinând plumb, vopsire cu miniu de plumb etc. Literatura de specialitate consemnează cazuri din populaţia generală (nivele de plumb particular crescute la copii) şi izolat, cazuri cu intoxicaţie ocupaţională (industria acumulatorilor auto, vopsitorie/emailare industrială, curăţarea mecanică sau tăierea prin sudură a pieselor vechi metalice vopsite cu miniu de plumb)(1,2,3).

În cazuistica Clinicii de Medicina Muncii (1995-1999), figurează 6 cazuri (17-42 ani) cu intoxicaţie saturnină produsă în Turcia (persoane tinere plecate în străinătate şi angajate fără contract de muncă, în sectoare private având ca activitate recuperarea plumbului din deşeuri: de exemplu, din bateriile auto prin tehnologii neperformante de topire/turnare în lingouri).

Neincluderea în branşe profesionale artizanale a ceramiştilor şi a olarilor, lasă nesupravegheate din punct de vedere medical aceste persoane cât şi familiile lor (cazuri izolate, patologie reală necunoscută). Activităţi casnice şi populaţionale (utilizarea de vase glazurate pentru păstrarea de bere, vin, cidru sau prepararea alimentelor cu conţinut acid) au furnizat cazuri sporadice de intoxicaţie cronică cu plumb, în special la tineri şi copii.

CONCLUZII

Expunerea intensivă (86 -90 ore/săptămână), pentru o scurtă perioadă de timp (media de 41,6 zile), în condiţii de muncă precare (absenţa măştilor de praf şi a ventilaţiei, incintă închisă, combinând sudura cu operaţii de lăcătuşerie şi vopsire (furnal şi conducte de prelucrare minereuri) a generat intoxicaţia cu plumb a întregului grup ocupaţional (11 subiecţi) şi absorbţie crescută de plumb (1 subiect - conducător auto).

Indicatorii toxicologici (criterii majore: Pb-S, Pb-U, DALA, CP) au atins nivele mult peste limitele biologice admisibile permiţând încadrarea cazurilor în diagnosticul de saturnism (prin definiţie intoxicaţie cronică) cu manifestări clinice oligosimptomatice (un singur caz cu colică saturnină).

Nivelele mari de Pb-S şi Pb-U au sugerat faza toxicocinetică de biodistribuţie a plumbului (fracţia mobilizabilă) permiţând o maximă eficientă a tratamentului cu EDTA administrat înaintea „detoxifierii" spontane prin depozitare în oase.

Este foarte probabil că în absenţa tratamentului precoce (şi/sau în condiţiile continuării expunerii) toate cazurile ar fi devenit clinic şi sever manifeste.

Timpul scurt între debutul expunerii şi examenul clinico-biologic nu a permis instalarea modificărilor hematologice (anemie saturnină).

Modificarea parametrilor electrologici (polineuropatii senzitivo-motorii manifeste în 3 cazuri şi infraclinice în 8 cazuri: scăderea VCM, VCS) este interpretată prin cumularea efectelor neurotoxice ale plumbului cu cele ale consumului cronic de etanol (12 cazuri) şi ale hiperglicemiei cronice (1 caz cu diabet zaharat tip II).

Sindromul hepatocitolitic (creşteri ale TGP, TGO concomitent cu creşterea g-GT la toate cazurile) a fost interpretat în acelaşi context toxic (etanol şi plumb) şi în contextul suferinţei cronice hepatice (1 caz cu Ac anti VHC prezenţi).

BIBLIOGRAFIE

1. Goyer AR. Lead. In: Bingham E, Cohrssen B, Powel C eds. *Patty's Toxicology*. Vol 2. 5th ed. New York: John Willey and Sons Inc., 2002, 611-677.
2. Niculescu T. *Manual de patologie profesională*. Vol 1. Bucureşti: Ed. Medicală, 1985.
3. Niculescu T, Toma I, Pavel A. *Medicina muncii*. Vol 2, Bucureşti: Ed. Medmun, 1999.

DETERMINAREA ACIDULUI DELTA-AMINOLEVULINIC LA PERSOANELE EXPUSE PROFESIONAL LA PLUMB

Elena Butnaru[1], Cornelia Mircea[1], Claudia Butnaru[1], Luminiţa Agoroaei[1], Maria Proca[1], Lucia Alexandrescu[2], Nicoleta Cotae[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
1 Disciplina de Toxicologie
2 Inspectoratul de Sănătate Publică Iaşi

Δ-AMINOLEVULINIC ACID MEASUREMENT IN LEAD PROFESSIONALLY EXPOSED PERSONS (Abstract): Lead is an enzymatic toxic agent, one of its main effects being the perturbation of the porphirinic biosynthesis. This perturbation can be easily spotlighted using the rapid method of dosing the δ - aminolevulinic acid in urine (ALA). In this paper there are presented the results of the biotoxicological screening on a segment of population professionally exposed to lead. The exposed group contains 65 persons (50 men and 15 women) with the ages between 20 and 52, employed at different gas stations. Simultaneously, there was determined the concentration of the δ - aminolevulinic acid in urine on a witness group made up of 37 voluntary persons (22 men and 15 women) with the ages between 16 and 58. The δ - aminolevulinic acid in urine was ascertained by spectophotometry method with Ehrlich reagent. The obtained data were statistically processed by "t student" test. At the exposed group the δ - aminolevulinic acid in urine ranges between 0.14 and 17.0 mg/l, and for each sex between 0.14 - 17.0 mg/l at men and 4.7 - 16.5 mg/l at women. The δ - aminolevulinic acid in urine of the witness group ranges between 0.2 and 8.1 mg/l, and for each sex 0.2 - 5.73 mg/l at men and 1.44 - 8.1 mg/l at women. The difference between the average value (9.45 ± 4.47) of the exposed group and the median value of the witness group (3.85 ± 2.05) is very significant ($P < 0.01$). Key words: LEAD, DELTA-AMINOLEVULINIC ACID, EHRLICH REAGENT

Plumbul este cel mai cunoscut metal poluant. Contaminarea organismului cu plumb poate fi profesională, hidrică, alimentară şi prin aerul urban. Studiile toxicologice, efectuate în ţările cu trafic auto intens, au pus în evidenţă un "saturnism infraclinic", determinat în special de emisia în atmosferă a tetraetilului de plumb, din gazele de eşapament (1,2).

Combinarea poluării atmosferice cu poluarea alimentară poate avea efecte negative mai ales asupra dezvoltării copiilor, care prezintă o sensibilitate neurologică particulară (3). Un factor agravant îl constituie dezechilibrul nutriţional, întrucât carenţa de fier şi proteine intensifică reţinerea de plumb în ficat, rinichi şi os, iar carenţa de calciu antrenează o creştere a fracţiunii mobile de plumb (4,5).

Tetraetilul de plumb pătruns în organism se metabolizează la nivelul ţesuturilor moi în trietil de plumb şi plumb anorganic. Toxicitatea tetraetilului de plumb este datorată ionului de plumb, radicalul organic facilitând doar pătrunderea mai rapidă şi fixarea toxicului în ţesutul nervos.

Plumbul se caracterizează printr-un efect cumulativ şi ca urmare un aport de 2-3 mg sau după unii autori chiar 1 mg/zi pentru adult provoacă semne clinice caracteristice

(4,6,7). Plumbul este un toxic enzimatic, unul din principalele efecte fiind perturbarea biosintezei hemoglobinei în etapele iniţiale (6,7,8,9). Aşa se explică creşterea semnificativă a excreţiei urinare a acidului delta-aminolevulinic (ALA) produs intermediar în biosinteza hemoglobinei după o expunere anormală de plumb (10,11).

În lucrarea de faţă s-a urmărit variaţia concentraţiei acidului delta-aminolevulinic urinar la persoane expuse profesional la noxă de plumb.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul s-a realizat pe două loturi: lotul expus profesional la plumb, format din 65 de persoane (50 bărbaţi şi 15 femei) cu vârsta între 20 şi 52 ani angajate la diferite staţii de alimentare cu benzină, şi lotul martor, format din 37 persoane voluntare (22 bărbaţi şi 15 femei) cu vârsta între 16 şi 58 ani. Pe probe de urină s-a determinat ALA prin metoda spectrofotometrică cu reactiv Ehrlich. Rezultatele se exprimă în mg/l. Determinările au fost efectuate la spectrofotometrul UV-VIS "ABL & E. Jasco V-550" la l = 553 nm, cuva de 1 cm. (10, 11, 12). Datele obţinute au fost prelucrate statistic prin testul "t" student.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Rezultatele obţinute la cele două loturi (expus şi martor) sunt prezentate în tabelele I - III şi în figurile 1-3. Analiza rezultatelor arată următoarele: acidul delta-aminolevulinic la lotul expus are valori individuale cuprinse între 0,14 şi 17 mg/l valori ce se menţin la grupul de bărbaţi, mediile şi medianele fiind foarte apropiate 9,43 ± 4,47 şi 8,64 respectiv 9,54 ± 4,32 şi 8,75. Grupul de femei arată valori limită mai restrânse, între 4,8 şi 16,5 mg/l şi o valoare medie şi mediană mai mică decât lotul global şi grupul de bărbaţi, 8,83 ± 3,07 respectiv 7,54 (tab. I, fig. 1).

ALA variază la lotul martor între 0,2 şi 8,1 mg/l, cu valoarea medie 3,89 ± 2.05 şi mediana 4,22. Pe sexe, apar variaţii ale valorilor extreme şi medii ele fiind mai crescute la femei 4,28 ± 2,04 faţă de bărbaţi 3,88 ± 1,35, variaţii ce se menţin în limite normale (0,1-5,7 mg/l) (tab. II, fig. 2).

TABELUL I

Variaţia acidului delta-aminolevulinic (ALA) la lotul expus profesiona la plumb (global şi pe sexe)

Lotul	Nr. persoane	ALA (mg/l)			
		minima	maxima	Valoarea x± σ	Mediana
Global	65	0,14	17,0	9,43±4,47	8,64
Bărbaţi	50	0,14	17,0	9,54±4,32	8,75
Femei	15	4.80	16,5	8,83±3.07	7,54

TABELUL II

Variaţia acidului delta-aminolevulinic (ALA) la lotul martor (global şi pe sexe)

Lotul	Nr. persoane	ALA (mg/l)			
		minima	maxima	Valoarea x± σ	Mediana
Global	37	0,20	8,10	3,89±2,05	4,22
Bărbaţi	22	0,20	5,73	3,88±1,35	4,22
Femei	15	1,44	8,10	4,28±2.04	3,58

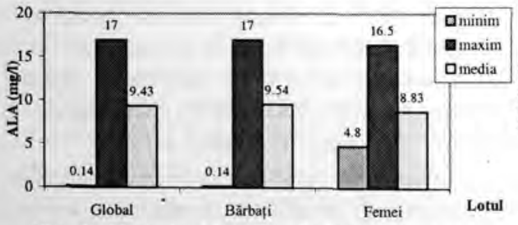


Fig. 1. Variaţia ALA (mg/l) la lotul expus profesional la plumb

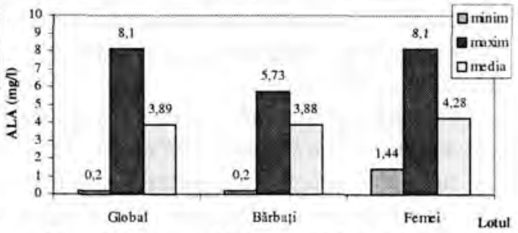


Fig. 2. Variaţia ALA (mg/l) la lotul martor

TABELUL III

Parametrii statistici ai ALA (mg/l) la lotul expus profesional la plumb comparativ cu lotul martor

Loturile	ALA (mg/l)			
	Minima	Maxima	Valoarea x± σ	Variaţii procentuale faţă de martor
Lotul expus n = 65	0,14	17,00	9,43 ± 4,47 *	+142,42 %
Lotul martor n = 37	0,20	8,10	3,89 ± 2,05	
Bărbaţi lot expus n = 50	0,14	17,00	9,54 ± 4,32 *	+ 145,88 %
Bărbaţi lot martor n = 22	0,20	5,73	3,88 ± 1,35	
Femei lot expus n = 15	4,80	16,50	8,83 ± 3,01 *	+ 106,31 %
Femei lot martor n = 15	1,44	8,10	4,28 ± 2,04	

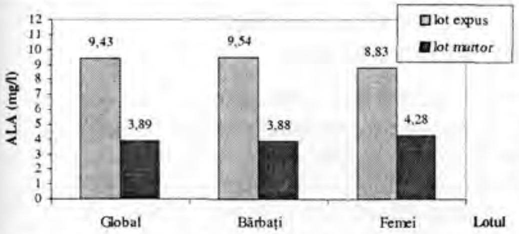


Fig. 3. Variaţia valorilor medii ALA (mg/l) la lotul expus comparativ cu lotul martor

Diferenţa dintre valoarea medie a lotului expus (9,43 ± 4,47) şi valoarea medie a lotului martor (3,85 ± 2,05) este semnificativă ($p < 0,01$), aceeaşi diferenţă statistic semnificativă se constată şi la lotul de bărbaţi şi femei (tab. III, fig. 3).

CONCLUZII

Rezultatele obţinute arată că ALA prezintă o creştere puternic semnificativă la lotul expus faţă de lotul martor ($p < 0,01$), variaţia procentuală faţă de martor fiind de +142,42% la lotul global, de +145,88% la bărbaţi şi +106,31% la femei (tab. III).

Creşterea ALA peste valorile normale la lotul expus profesional la plumb indică perturbări ale biosintezei hemoglobinei şi implicit apariţia efectelor toxice caracteristice intoxicaţiei cu plumb.

BIBLIOGRAFIE

1. Gartside PS, Buncher CR, Lerner S. Relationship of air lead and blood lead for workers at an automobile battery factory. *Int Arch Occup Environ Health* 1982; 50: 1-10.
2. Ulenbelt P, Lumens MEGL, Geron HMA, Herber RFM, Broersen S, Zielhuis RL. Work hygienic behavior of the lear air - lead blood relation. *Int Arch Occup Environ Health* 1990; 62: 203-207.
3. Boeckx RL. Lead poisoning in children. *Anal Chem* 1986; 68 (2): 274A-287A.
4. Hayes AW. *Principles and Methodes of Toxicology*. IIIrd ed. New York: Raven Press, 1994.
5. Watson WS, Morrison J, Bethel MJF et al. Food iron and lead absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 1986; 44: 248-256.
6. Cezard C, Haguenoer JM. *Toxicologie du plomb chez l'homme*. Paris: Technique et Documentation - Lavoisier, 1992.

7. Cotrău M, Popa L, Stan T, Preda N, Kicses-Ajtay M. *Toxicologie*. Bucureşti : Ed. Didactică şi Pedagogică, 1991.
8. Haeger Aronsen B, Abdulla M, Fristedt BI. Effect of lead on delta-aminolevulinic acid dehydratase activity in red blood cells. *Arch Environ Health* 1977 ; 23 : 440-445.
9. Tomokuni K, Ichiba M. Effect of lead on the activity of erythrocyte porphobilinogen deaminase in vivo and in vitro. *Toxicol Lett* 1990 ; 50 : 137-142.
10. Baloh RW. Laboratory diagnosis of increased lead absorption. *Arch Environ Health* 1974 ; 28 : 198-208.
11. Witting U, Binding N, Muller G. Evaluation of a new specific analysis of urinary delta-aminolevulinic acid in man. *Int Arch Occup Environ Health* 1987 ; 59 : 375-383.
12. Proca M, Butnaru E, Agoroaei L. *Lucrări practice de toxicologie*. fasc. I. Iaşi : Lito. U.M.F., 1994.

NOUTĂŢI

SCINTIGRAFIA CU 99mTc MIBI ÎN DIAGNOSTICUL HIPERPARATIROIDISMULUI PRIMAR

Scintigrafia cu 99mTc MIBI este utilă în diagnosticul hiperparatiroidismului primar prin adenom paratiroidian şi poate ghida extensia paratiroidectomiei cu o sensibilitate variabilă, între 55% şi 100%. Pentru a evalua factorii care pot influenţa sensibilitatea metodei, un grup de medici din SUA au luat în studiu un lot de 102 pacienţi cu hiperparatioridism primar şi valori moderat crescute ale calcemiei şi ale PTH. Aceştia au efectuat scintigrafie preoperatorie cu 99mTc MIBI, diagnosticul scintigrafic fiind confirmat sau infirmat prin rezultatul histopatologic al piesei operatorii. Sensibilitatea metodei scintigrafice a fost corelată cu valorile calcemiei şi ale PTH-ului prin metoda regresiei, observându-se că procentul de corelaţie este mai mare în cazul în care calcemia este mai mare de 11,3 mg/dl iar valorile PTH depăşesc 160 pg/ml (Parikshak M, Castillo ED, Conrad MF, Talpos GB. Impact of hypercalcemia and parathyroid hormone level on the sensitivity of preoperative sestamibi scanning for primary hyperparathyroidism. *Am Surg* 2003 ; 69 (5) : 393-398).

Cipriana Ştefănescu

EFALIZUMAB, UN NOU MODULATOR AL CELULELOR T ÎN TRATAMENTUL PSORIAZISULUI

Psoriazisul este o boală cronică mediată imunopatologic de limfocitele T. O moleculă de adeziune pentru limfocitele T, tipul 1 de antigen asociat leucocitelor (leukocyte-function-associated antigen type 1 : LFA-1) reacţionează cu molecula de adeziune ICAM-1 facilitând procesele implicate în patogenia psoriazisului, inclusiv migrarea şi activarea limfocitelor T la nivelul dermului şi epidemului. Efalizumab, un anticorp monoclonal IgG1 care se leagă de subunitatea alfa a LFA1, împiedicând activarea limfocitelor T, blochează unul din mecanismele de perpetuare a leziunilor psoriaziforme. La loturile de studiu, după a 12-a săptămână de tratament, s-a obţinut o ameliorare de peste 75% în indexul de severitate al psoriazisului la 22% din pacienţii care au primit efalizumab 1mg/kgc/săptămână, 28% din cei care au primit efalizumab 2mg/kgc/săptămână şi numai 5% din pacienţii care au primit placebo (p<0,001). Tentativa de oprire a tratamentului după 24 de săptămâni s-a soldat cu menţinerea unei rate de ameliorare a scorului de severitate de peste 50% la aproximativ 30% dintre subiecţi. Efalizumab a fost bine tolerat iar efectele adverse au fost uşoare sau moderate (Lebwohl M et al. A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 2004-2013).

Corina Dima-Cozma

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 1

TOXICITATEA CUTANATĂ A LAURIL SULFATULUI DE SODIU EVIDENŢIATĂ PE MODEL ANIMAL

Cristina Dehelean[1], V. Năstase[2], Anca Dragomirescu[1], Alina Hegheş[3], Elena Dinte[4]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Victor Babeş" Timişoara
Facultatea de Farmacie
1 Disciplina de Dermatofarmacie şi Cosmetologie
3 Disciplina de Tehnică Farmaceutică
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
2 Facultatea de Farmacie
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj Napoca
Facultatea de Farmacie
4 Disciplina de Tehnologie Farmaceutică şi Biofarmacie

SKIN TOXICITY OF SODIUM LAURYLSULFATE DISTINGUISHED WITHIN AN ANIMAL MODEL (Abstract) : This study presents the toxic effects of a very known and used compound in pharmaceutical products and from cosmetic market, a detergent (tensioactive) anionic. The presented data underlined the effects of an ointment base with sodium laurilsulfate, with various concentrations of this detergent, respectively : 0.5%, 1% and 3%, in a long term utilization of this, on an animal model with Sprague dawley rats. **Key words** : SODIUM LAURILSULFATE, TOXICITY, SKIN DAMAGES

Compuşii de tip anionic (laurilsulfatul de sodiu), sunt cei mai utilizaţi datorită calităţilor deosebite pe care le conferă produselor finite dar şi capacităţii de curăţire foarte bune. Ei sunt acceptaţi ca fiind iritanţi importanţi pentru pielea omului şi a animalului, spre deosebire de compuşii de tip cationic care, deşi sunt aproape egali ca putere iritativă se folosesc redus datorită citotoxicităţii lor (1).

Lauril sulfatul de sodiu poate fi absorbit la nivel sistemic de la nivelul pielii, poate penetra şi chiar poate fi reţinut la nivelul ochiului, creierului, inimii, ficatului sau altor organe. El prezintă de asemenea un timp de retenţie crescut la nivelul ţesuturilor, peste 5 zile după un prim contact, raportându-se extinderea timpului de refacere a ţesutului corneal la un factor de 5, adică cu 2 până la 10 zile mai mult faţă de normal. S-a demonstrat experimental distrugerea formării proteinelor în ţesutul ocular al animalelor tinere de experienţă, conducând la ideea unor malformaţii importante la nivelul mucoasei oculare la copii (2,3,4).

Lauril sulfatul de sodiu este un tensioactiv anionic care este larg utilizat ca model pentru studierea iritabilităţii acute şi cumulative (%)(5).

MATERIALE ŞI METODE

Baza U/A folosită aparţine unui Formular Cosmetic (6) :

Lauril sulfat de sodiu	xg
Alcool cetilic	8g
Unt de cacao	6,5g
Vaselină	20g
Soluţie conservantă	65g

Modul de preparare al bazei : Se dizolvă lauril sulfatul de sodiu în soluţia conservantă încălzită la 70°C. Această soluţie se va adăuga treptat peste celelalte ingrediente topite la aceeaşi temperatură. Se amestecă până la răcire. Soluţia conservantă s-a folosit doar proaspăt preparată, conform F.R X (11). X poate fi 0,5g, 1g sau 3 g agent anionic la 100 g bază.

Modul de aplicare al bazelor de tip U/A: loturile de animale se vor depila pe partea dorsală, asemănător pregătirii pentru un test de acantoză, sub flancul drept şi stâng, pe laturile abdominale, pe o suprafaţă de 20/15 mm. Pe o parte se aplică preparatul (cele 3 categorii) , pe cealaltă se fac uşoare masaje. Probele se prelevează după 30 de zile, care se prelucrează histologic pentru evaluarea calităţii şi nocivităţii produselor. Aplicarea probelor (cremelor) se va face de 2 ori pe zi (3,7). Biopsiile se efectuează în coloraţie hematoxilină-eozină şi Gömöri (7,8,9).

Loturile de animale au fost:

Lotul 1 - baza cu lauril sulfat de sodiu 0,5%

Lotul cuprinde 8 animale şi se utilizează doza minimă de agent ionic.

Se aplică pe partea dorsală, sub flancul drept, pe latura abdominală, baza U/A care conţine ca emulgator lauril sulfatul de sodiu în concentraţia de 0,5%. Se masează uşor la aplicare. Pe celaltă latură dorsală nu se aplică nimic. Preparatul se aplică de 2 ori pe zi, timp de o lună..

Lotul 2 - baza cu lauril sulfat de sodiu 1%

Lotul cuprinde 8 animale.

Se aplică pe partea dorsală stângă, epilată, prin masaje uşoare la fel ca şi la paragraful anterior, baza cu lauril sulfat de sodiu 1%, de 2 ori pe zi timp de 1 lună.

Lotul 3 - baza cu lauril sulfat de sodiu 3%

Lotul conţine 8 animale de experienţă şi se utilizează doza maximă de detergent ionic din experiment.Procedura este identică cu cele anterioare, baza conţine emulgatorul anionic în proporţie de 3 %.

REZULTATE

Rezultatele după 30 de zile

Lotul 1 (lauril sulfat de sodiu 0,5%): Se remarcă la toate cele 8 animale necroze focale ale ţesutului epidermal iar la 7 animale din cele 8 necroza stratului cornos şi puţin din cel granulos cu formarea unei cruste dar şi o atrofie uşoară (fig. 1 şi 2).

Lotul 2 (lauril sulfat de sodiu 1%): Toate cele 8 animale prezintă descuamarea stratului cornos sub formă de lambouri şi necroza stratului granulos dar şi atrofieri reduse (fig. 3 şi 4).

Lotul 3 (lauril sulfat de sodiu 3%): 7 din cele 8 animale prezentau necroza stratului cornos şi granulos, spre derm, cu formarea unei cruste, congestie cu degenerescenţă vasculară şi edem subepitelial. Marcate colagenizări în dermul superficial s-au constatat la toate animalele din lot (fig. 5, 6).

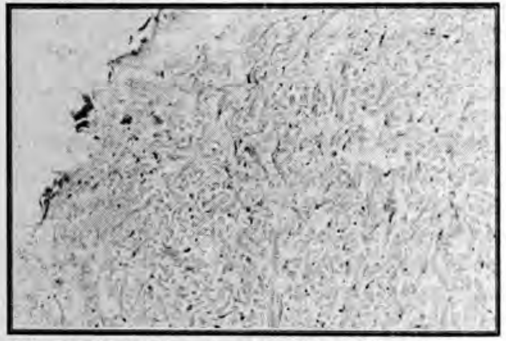


Fig. 1. Lotul 1, coloraţie HE x 200 - Baza cu lauril sulfat de sodiu 0,5%, necroze multifocale ale ţesutului epidermal

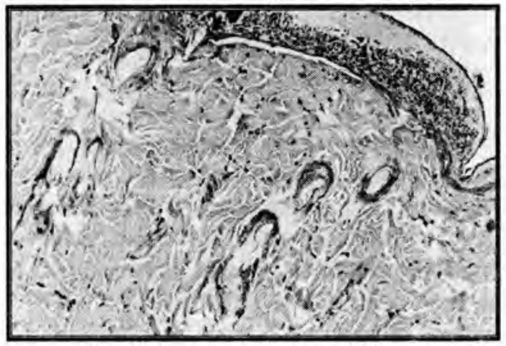


Fig. 2. Lotul 1, coloraţie HE x 200 - Baza cu lauril sulfat de sodiu 0,5%, necroza stratului cornos şi puţin din cel granulos cu formarea unei cruste, atrofie uşoară, colagenizări reduse

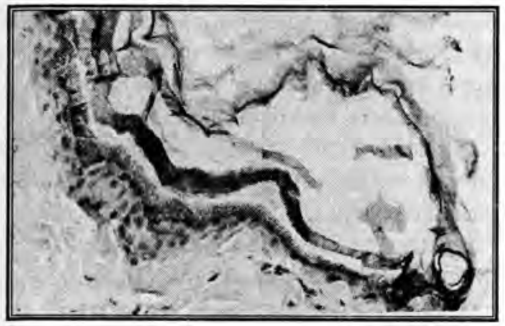


Fig. 3. Lotul 2, coloraţie HE x 400 - Baza cu lauril sulfat de sodiu 1%, descuamarea stratului cornos sub formă de lambouri, necroza stratului granulos

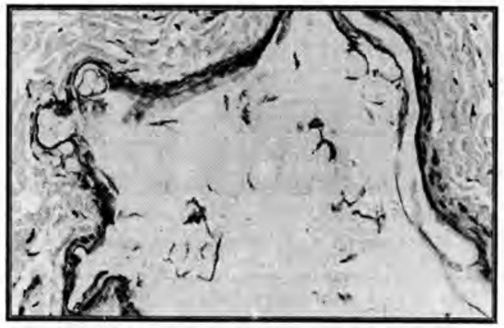


Fig. 4. Lotul 2, coloraţie HE x 200 - Baza cu lauril sulfat de sodiu 1%, descuamarea stratului cornos, atrofieri reduse, colagenizări uşoare

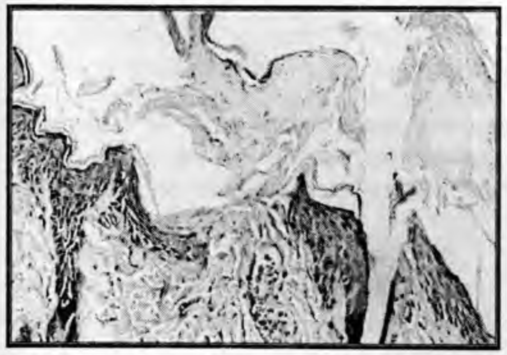


Fig. 5. Lotul 3, coloraţie HE x 200 - Baza cu lauril sulfat de sodiu 3%, necroza stratului cornos şi granulos, spre derm, cu formarea unei cruste, congestie (degenerescenţă) vasculară, edem subepitelial, atrofie uşoară

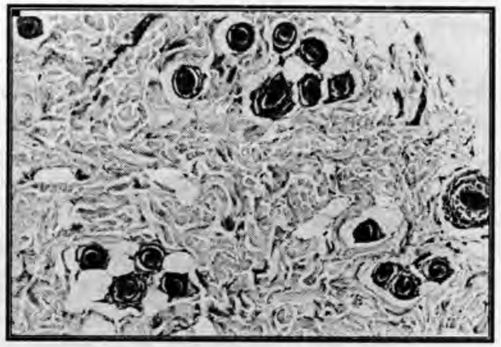


Fig. 6. Lotul 3, coloraţie Tricrom-Gömöri x 200 - Baza cu lauril sulfat de sodiu 3%, marcate colagenizări în dermul superficial, descuamare

TABELUL I

Relaţia doză - efect biologic pentru lauril sulfatul de sodiu

Tipul efectului biologic	**Baza cu lauril 0,5%**	**Baza cu lauril 1%**	**Baza cu lauril 3%**
Descuamarea startului cornos	1	2	3
Necroza	1 (strat cornos)	2 (strat granulos)	3 (derm)
Colagenizări	1	2	3
Degenerescenţă vasculară	-	-	2
Edem	-	-	2
Atrofia epiteliului multistratificat	1	1	1

Aprecierea gradului de gravitate se face pe bază de scor după cum urmează (10):

scorul 1 pentru intensitatea uşoară a efectului biologic respectiv. Exemple: necroza în funcţie de strat (pentru stratul superficial, cornos), pentru colagenizările cele mai uşoare, superficiale etc.

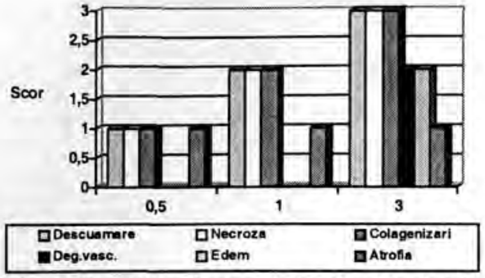


Fig. 7. Reacţiile adverse ale lauril sulfatului de sodiu şi evoluţia acestora odată cu creşterea concentraţiei de tensioactiv anionic

scorul 2 pentru intensitatea medie a efectului advers observat; s-a acordat pentru o necrozare mai profundă, stratul granulos, colagenizările mai intense etc.

scorul 3 pentru maximul efectului biologic analizat în experiment; acest scor maxim se acordă pentru un efect advers în profunzime (necroza supradermică), descuamarea cea mai intensă etc.

Relaţia doză-efect biologic

Această relaţie s-a analizat pentru lauril sulfatul de sodiu, emulgatorul care face parte din clasa detergenţilor (tensioactivilor) anionici, cunoscută ca generând reacţii adverse cutanate. Observaţiile sunt prezentate în tabelul I.

DISCUŢII

Reacţiile adverse importante se manifestă la concentraţii mai mari de 1%, iar la doze mai mici de 1% nu prezintă o importanţă biologică majoră. Concentraţia de 3% poate genera un edem subepitelial.

Începând cu concentraţia de 1% apare efectul de descuamare care devine evident la concentraţia de 3%.

Pentru concentraţia de 3% sunt foarte importante degenerescenţele vasculare şi prezenţa tensioactivului în profunzime.

Aceste observaţii ne conduc la ideea că lauril sulfatul de sodiu nu este un ingredient care trebuie ignorat în preparatul cosmetic, nu este un compus nenociv şi cantitatea în care acesta se foloseşte este foarte importantă.

CONCLUZII

- dozele foarte mici de tensioactivi anionici de până la 1% nu produc efecte nocive importante asupra organului cutanat;
- dozele de peste 1% de tensioactiv anionic, în produse farmaceutice sau cosmetice, după o utilizare pe termen lung pot determina reacţii adverse importante asupra pielii;
- ingredientele dintr-un produs cosmetic trebuie reevaluate permanent iar stabilirea unei relaţii doză-efect clară este obligatorie.

BIBLIOGRAFIE

1. Dragomirescu A, Dehelean C. *Dermatofarmacie şi cosmetology*. Timişoara: Ed. Brumar, 2000, 81-90, 92-128, 130-157, 215.
2. Conduzorgues JP, Hagege M, Dumas M, Meybeck A. Participation of the membrane effect in the cytotoxicity of surfactants comparison with eye irritation in vivo. *Lens Eye Toxic Res* 1989; 6 (1-2): 375-378.
3. Gibson WT, Teall MR. Interactions of C_{12} surfactants with the skin: studies on enzyme release and percutaneous in vitro. *Food Chem Toxic* 1983; 21: 581-586.
4. Grecu I, Popovici V. *Substanţe farmaceutice auxiliare*. Timişoara: Ed. Facla, 1988, 33-35.
5. Leucuţa ES. *Biofarmacie şi farmacocinetică*. Cluj-Napoca: Ed. Dacia, 2002, 52-53.
6. Popovici A, Ciurba A. *Formular cosmetic*. Tg. Mureş: Ed. Tipomur, 1998, 67-69.
7. Gafiţanu E. *Forme farmaceutice – sisteme disperse eterogene*. Iaşi: Ed. Cermi, 2000, 193-273.
8. Moller JV, LeMaire M. Detergent binding as a measure of hydrophobic surface area of integral membrane proteins. *J Biol Chem* 1993; 268, 25: 18659-18672.
9. Poirier J, Ribadeau DJ-L. *Histologie*. 3eme ed. Paris: Masson et Cie, 1988, 237-239.
10. Carlos T. *Textbook of Histopathology*. Chicago: Ed. Year Book Medical Publish, 1998, 2671-2684.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2004 – vol. 108, nr. 1

CARACTERIZAREA FIZICO-CHIMICĂ A COMPUSULUI DE INCLUZIUNE ALANTOINĂ-β-CICLODEXTRINĂ

Carmen Gafiţanu[1], Cristina Popescu[2], Gh. Singurel[2], Doina Macocinschi[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
1 Disciplina de Tehnologie farmaceutică şi Biofarmacie
Universitatea "Al.I. Cuza" Iaşi
Facultatea de Fizică
2 Catedra de Spectroscopie
3 Institutul de Chimie Macromoleculară "Petru Poni" Iaşi

PHYSICAL AND CHEMICAL CHARACTERIZATION OF ALANTOIN-β-CYCLODEXTRIN INCLUSION COMPLEX (Abstract): Solubility and bioavailability of poorly water-soluble drugs have been improved by the preparation as cyclodextrin inclusion complexes. The aim of this study is to obtain and characterized the inclusion compound alantoin-β-cyclodextrin. Alantoin is a vegetable drug, poorly water-soluble (1 : 300), isolated from roots of *Symphytum off.* The solid inclusion complex was prepared by mixing with a adequate quantity of water and drying at 50°C to the constante weight. It was used a different proportions between alantoin and β-cyclodextrin (1 : 4, 3 : 7). The inclusion complex was characterized with RMN and IR spectrum and compared with results obtained from β-cyclodextrin and alantoin alone. The experimental results were demonstrated the inclusion of alantoin in the lipophilic cavity of β-cyclodextrin without physico-chemicals changes. **Key words**: ALANTOIN-β-CYCLODEXTRIN INCLUSION COMPLEX, IR AND H-NMR SPECTROSCOPY

Solubilitatea şi biodisponibilitatea unor substanţe medicamentoase greu solubile sau insolubile în apă poate fi îmbunătăţită prin formarea complecşilor de incluziune cu ciclodextrinele (1).

Ciclodextrinele sunt oligozaharide ciclice produse prin degradare enzimatică din amidon sub influenţa ciclodextrin glicozil transferazei; au forma unui trunchi de con având suprafaţa exterioară hidrofilă, iar cavitatea hidrofobă. Datorită acestei forme particulare ciclodextrinele sunt capabile să formeze compuşi de incluziune cu multe substanţe medicamentoase (2).

Scopul cercetării este de a obţine şi caracteriza compusul de incluziune alantoină-β-ciclodextrină, alantoina fiind o substanţă de origine vegetală, foarte puţin solubilă în apă (1 : 300) şi care se găseşte în rădăcinile speciilor de *Symphytum off.* (popular: tătăneasă), fiind cunoscută pentru proprietăţile ei antiinflamatoare, cicatrizante, în aplicaţii pe tegumente (3).

MATERIAL ŞI METODĂ

S-a utilizat alantoină de sinteză de la S.C. Antibiotice S.A. Iaşi, iar beta-ciclodextrina de la Fluka Chemica Elveţia, ambele având puritate analitică.

Prepararea compusului de incluziune solid s-a realizat prin pulverizare cu o cantitate corespunzătoare de apă cu ajutorul unui agitator mecanic, urmată de uscare la etuvă la 50°C până la masă constantă. S-au utilizat diferite proporţii între componente (1 : 4, 3 : 7 alantoină : -β-ciclodextrină) (4).

Compusul de incluziune alantoină-β-ciclodextrină a fost caracterizat prin spectre

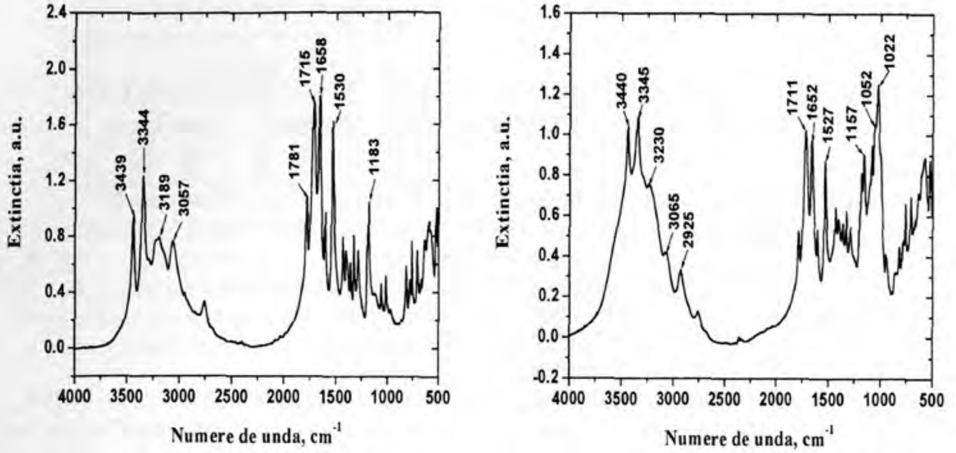


Fig.1. Spectrele FTIR ale alantoinei şi β-ciclodextrinei

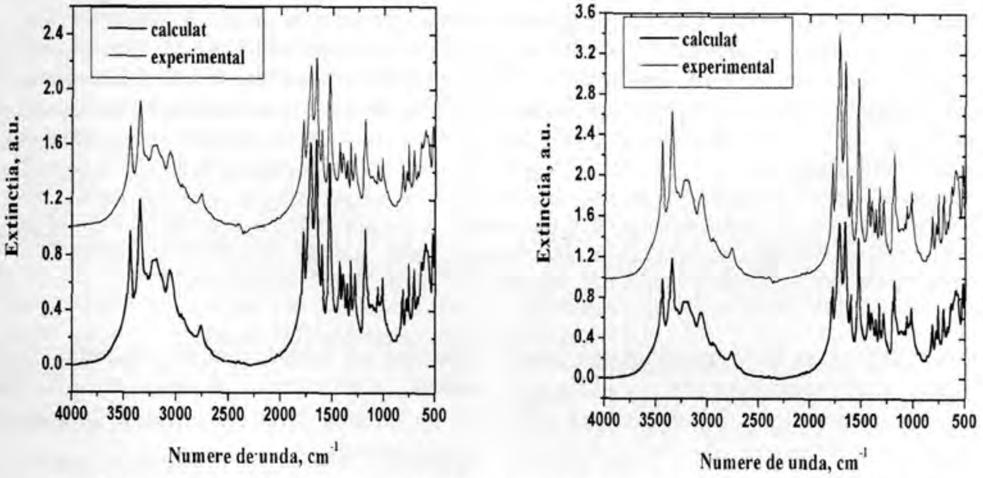


Fig. 2. Spectrele FTIR ale amestecurilor alantoină-β-ciclodextrină (1 : 4, respectiv 3 : 7)

RMN şi spectre IR, rezultatele fiind comparate cu cele ale β-ciclodextrinei şi alantoinei neincluse.

Spectrele FTIR au fost realizate cu spectrometrul Bomem MB - 104 prevăzut cu placă de încălzire, viteza de 4 °C/min, rezoluţie 4 cm^{-1}; probele au fost examinate după amestecare cu KBr (500 mg KBr/5 mg substanţă) şi apoi presate sub formă de disc.

Spectrele H-RMN au fost obţinute cu aparatul C 60 HL NMR, la 80° în D_2O folosind TMS (trimetilsilan) ca standard intern.

REZULTATE

Spectroscopia cu transformată Fourier (FTIR) este o tehnică utilizată pentru identificarea diferiţilor compuşi prin observarea benzilor de absorbţie caracteristice diferitelor grupe funcţionale care pot fi identificate prin valoarea frecvenţelor la care vibrează (fig. 1). Prezenţa noilor benzi de absorbţie corespunzătoare vibraţiilor de valenţă ale grupării carbonil (1715 cm^{-1}) aparţinând alantoinei în spectrele FTIR ale compusului de incluziune, reprezintă o dovadă a existenţei alantoinei în probele analizate (fig. 2).

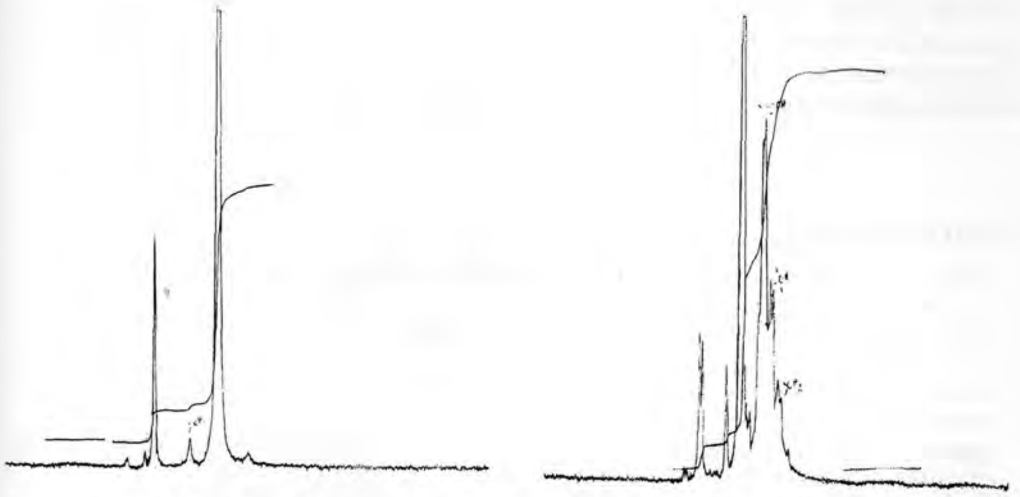


Fig. 3. Spectrele RMN pentru alantoină, respectiv β-ciclodextrină (80 §C, D_2O)

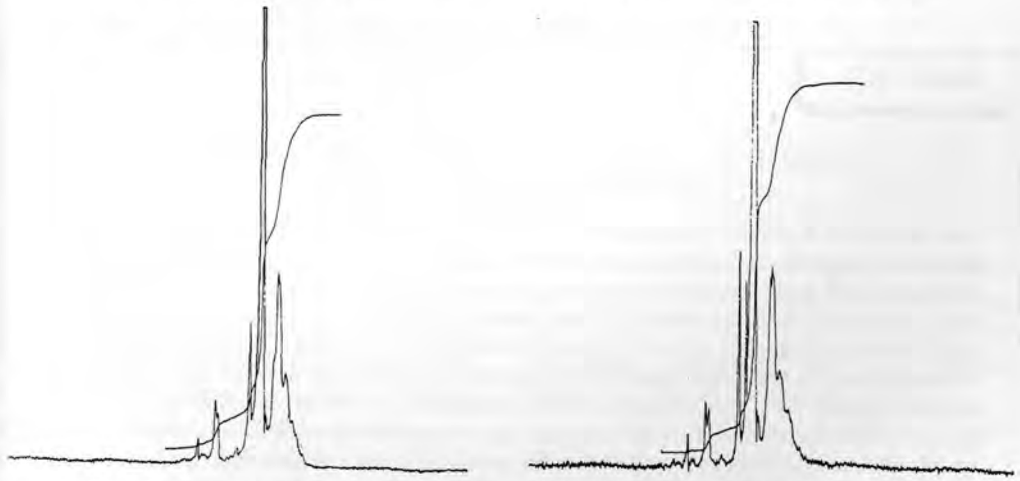


Fig.4. Spectrele RMN ale amestecurilor alantoină-β-ciclodextrină (1 : 4, 3 : 7 ; 80 §C, D_2**O)**

Rezonanţa magnetică nucleară (RMN) este una din cele mai importante tehnici de analiză a compuşilor macromoleculari, fiind şi o tehnică nedistructivă.

Principiul RMN se bazează pe măsurătorile de absorbţie a radiaţiilor electromagnetice din domeniul frecvenţelor radio (4-600 MHz). În comparaţie cu spectroscopia IR, în procesul de absorbţie sunt implicaţi nucleele atomilor, fiind necesară prezenţa unui câmp magnetic intens (fig. 3).

Analizând spectrele RMN ale compuşilor de la care s-a plecat, precum şi cele ale compuşilor de incluziune se poate spune că s-a realizat o verificare a structurilor compuşilor, punând în evidenţă protonii specifici fiecăruia (fig. 4).

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

S-a lucrat cu diferite proporţii de alantoină şi β-ciclodextrină, iar în urma analizelor spectrale se poate concluziona că rapoartele optime pentru interacţiune la nivelul complexului de incluziune între cele două componente au fost 1 : 4 şi 3 : 7 alantoină-β-ciclodextrină.

Datele experimentale au demonstrat incluziunea alantoinei în β-ciclodextrină fără apariţia de modificări fizico-chimice ale alantoinei incluse.

BIBLIOGRAFIE :

1. Loftsson T, O'Fee R. Cyclodextrin-based drug delivery. *Business Briefing Pharmatech* 2002 ; 136-140.
2. Qi HZ, Sikorski CT. Controlled delivery using cyclodextrin technology. *Pharm Technol Eur* 2001 ; 13 (11) : 17-27.
3. Ciulei I, Grigorescu Em, Stănescu U. *Plantę medicinale. Fitochimie şi Fitoterapie*. vol.2. Bucureşti : Ed. Medicală, 1993, 608-609.
4. Lupuleasa D, Pană M, Neagu D, Sever S. Studiu privind prepararea şi evaluarea unui complex de incluziune indometacin-beta-ciclodextrină. *Farmacia* 1998 ; XLVI (1) : 19-26.

NOUTĂŢI

TACROLIMUS ÎN TRATAMENTUL SINDROMUL NEFROTIC CORTICOREZISTENT LA COPIL

Este prezentată o analiză retrospectivă a unui lot de 16 copii, cu diferite tipuri de sindrom nefrotic corticorezistent, cărora li s-a început administrarea terapiei cu tracolimus. Dintre aceştia, 13 copii prezentau glomeruloscleroză focală, 1 copil - nefropatie cu leziuni minime şi 2 copii - nefropatie cu IgA cu nefroză. Vârsta medie a lotului a fost de 11,4 ani (3,5-18,1ani), iar vârsta medie la diagnostic a fost de 5,6 ani (cu media de 1,-13, ani). Toţi pacienţii au primit tratament iniţial cu prednison 2mg/kg/zi. Alte terapii folosite au fost ciclosporină, clorambucil, metilprednisolon i.v., mycophenolat mofetil, levamisol, ciclofosfamidă. Indicaţia majoră a iniţierii terapiei cu tracolimus a fost rezistenţa /dependenţa de terapia iniţială sau efectele adverse ale celorlalte terapii. Intervalul mediu de la diagnostic la iniţierea terapiei cu tracolimus a fost de 5,3 ani (0,3-13,3 ani).doza iniţială de tracolimus a fost de 0,1 mg/kg/zi, divizată în două prize. Durata medie de urmărire a fost de 6,5 luni (limite între 2,5 - 18 luni). Treisprezece pacienţi (81%) au intrata în remisiune completă într-un interval mediu de 2 luni (limite între 0,5-5,5 luni), iar la 3 pacienţi s-a înregistrat recădere în timpul tratamentului. La 3 pacienţi nu s-a obţinut răspuns terapeutic. Dintre aceştia, 2 copii au prezentat remisiune parţială (13 %) şi unul nu a avut nici un răspuns terapeutic. Efectele adverse înregistrate au inclus anemie (1 caz), convulsii (1 caz), agravarea sau apariţia de novo a hipertensiunii arteriale (5 cazuri) şi sepsis (1 caz). La toţi pacienţii s-a continuat tratamentul cu tacrolimus. Autorii sunt de părere că tracolimus reprezintă un medicament eficient şi bine tolerat pentru copiii cu forme de sindrom nefrotic rezistente la tratament, având o rată de remisiune completă de 81% şi o remisiune parţială de 13%, totalizând 94% (Loeffler K, Gowrishankar M, Yiu V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. *Ped Nephrol* 2004 ; 19 (3) : 324-328).

Mihaela Munteanu

INVESTIGAŢII FITOCHIMICE ASUPRA COMPONENTELOR FLAVONOIDICE PREZENTE ÎN SPECII ALE GRUPULUI *Achillea millefolium* L.

Florenţa Gherase[1], Anca Miron[2], M. Zagnat[1], Monica Hăncianu[2], Ursula Stănescu[2], Em. Grigorescu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
1 Disciplina de Farmacodinamie
2 Disciplina de Farmacognozie

PHYTOCHEMICAL INVESTIGATIONS REGARDING THE FLAVONOIDIC COMPOUNDS OF SOME SPECIES BELONGING TO THE *Achillea millefolium* L. GROUP (Abstract) : In this study a qualitative and quantitative analysis of flavonoids from flower heads of *Achillea* species belonging to the *A. millefolium* L. group was achieved. Rutin, apigenin-7-O-glucoside, luteolin-7-O-glucoside in the methanolic extract of *A. collina* J. Becker ex Reichenb., *A. pratensis* Saukel et Länger, *A. millefolium* L. were determined by comparison of their R_f-TLC data with those obtained from reference flavonoids. Apart from flavonoid glycosides, the free aglycones, apigenin and luteolin were identified by TLC. Flavonoidic compounds have been detected by spectrophotometric method in concentrations of appr. 0,5-1,8% in plant materials. Key words: ACHILLEA COLLINA, ACHILLEA PRATENSIS, ACHILLEA MILLEFOLIUM, ACHILLEA MILLEFOLIUM GROUP, FLAVONOIDS.

Speciile de Achillea reprezintă o bogată sursă de O-glicozid-flavone : flavon-7-O-glicozide şi flavonol-3-O-glicozide. Pentru această clasă importantă de principii active, cu un spectru larg de acţiuni biologice valoroase, studiul chimic a cuprins :

(a) analiza chimică calitativă pentru flavonozide (a_1) şi agliconi flavonici (a_2) (atât agliconii liberi, cât şi cei glicozidaţi, eliberaţi după hidroliza acidă a probelor reprezentate de extractele metanolice ale produselor vegetale analizate) şi

(b) analiza cantitativă (dozarea flavonoidelor).

MATERIAL ŞI METODĂ

Materialul vegetal utilizat în studiu, identificat pe baza datelor morfologice şi anatomice, este reprezentat de :

A. inflorescenţe ale speciilor colectate în Austria : *Achillea millefolium* L. (s. str.) (6x Lüngaü, 1996) ; *A. collina* J. Becker ex Reichenb. (Vösendorf, 1995) ; *A. pratensis* Saukel et Länger (Tomsweg, 1993) ;

B. inflorescenţe ale speciilor colectate în România : *A. millefolium* L. (Valea Mureşului, Tg. Mureş, 1996) ; *A. millefolium* L. (Grădina de Plante Medicinale, Tg. Mureş, 1996), *A. collina* J. Becker ex Reichenb. (Poiana Braşov, 1998), specia *A. pratensis* Saukel et Länger fiind identificată în flora ţării noastre după efectuarea cercetării ;

C. droguri colective care reunesc specii din grupul *A. millefolium* L. : A. species (drog colectiv) BOT. (Plafar Botoşani, 1998) ; A. species (drog colectiv) EUR. (Europharm S.A., 1998) ; A. species (drog colectiv) CIP. (Ciperom-Prodariss S.R.L., Bucureşti, 1999).

(a) Analiza chimică calitativă - cromatografia pe strat subţire (CSS)

(a$_1$) Flavonozide

Probe: extractele metanolice obţinute din produsele vegetale;

Etaloane: Apig-7-O-Glu (apigenol-7-O-glucozida); Lut-7-O-Glu (luteolin-7-O-glucozida); Cv (cvercetol); Ru (rutin); Hip (hiperozida).

Cromatografia pe strat subţire pentru O-glicozid-flavone s-a realizat în următoarele condiţii (1):

Suport: Kieselgel 60 Fertigplatten (Merck) (ohne Fluoreszenzindikator) 0,25 mm, 20x20 cm;

Solvent: acetat de etil - acid acetic - acid formic - apă (100 : 11 : 11 : 27, v/v);

Revelare: pulverizare cu Reactiv pentru Substanţe Naturale (RSN) 1% urmată de examinare la U.V. l=365 nm;

(a$_2$) Agliconi flavonici

Probe: extractele metanolice obţinute din produsele vegetale menţionate şi produsele hidrolizei lor acide.

Etaloane: Apig (apigenol); Lut (luteolina); Cv (cvercetol).

Suport: Kieselgel 60 Fertigplatten (Merck) (ohne Fluoreszenzindikator) 0,25 mm, 20x20 cm;

Solvent: toluen - dioxan - acid acetic glacial (90 : 25 : 4 v/v) (2);

Revelare: pulverizare cu Reactiv pentru Substanţe Naturale (RSN) 1% urmată de examinare în U.V. l =365 nm;

(b) Analiza cantitativă

Flavonoidele au fost determinate cantitativ urmând metoda de dozare spectrofotometrică din Farmacopeea Română ed. a X-a (3) - colorimetrarea complexelor interne (l=430 nm), intens colorate în galben, formate între flavonele extrase din probă cu solvent lipofil şi cationul Al^{3+}.

Cu metoda descrisă mai sus au fost analizate toate produsele vegetale luate în studiu.

REZULTATE

(a) Analiza chimică calitativă - cromatografia pe strat subţire (CSS)

(a$_1$) Flavonozide

În toate produsele vegetale analizate s-au identificat, pe baza identităţii de R_f şi fluorescenţă cu substanţele de referinţă următoarele flavonozide: rutozida (R_f 0,32, spot portocaliu fluorescent), luteolin-7-O-glucozida (R_f 0,65, spot galben fluorescent), apigenin-7-O-glucozida (R_f 0,73, spot ocru fluorescent).

(a$_2$) Agliconi flavonici

Luteolina (R_f 0,16, spot galben fluorescent), şi apigenina (R_f 0,32, spot galben citrin fluorescent) s-au identificat în toate extractele metanolice din inflorescenţele tuturor speciilor, precum şi în produsele lor de hidroliză.

TABELUL I

Determinarea cantitativă a flavonoidelor (exprimate în g rutozid /100 g produs vegetal) din Achillea - specii pure sau droguri colective din cadrul grupului *A. millefolium* L.

Nr. crt	Produs vegetal	Flavonoide (g rutozid /100 g produs vegetal)
1.	*A. collina* J.Becker ex Reichenb. Austria	1,8730
2.	*A. collina* J. Becker ex Reichenb. Poiana Braşov	1,6244
3.	*A. pratensis* Saukel et Länger Austria	1,8604
4.	*A. millefolium* L. (s. str.) Austria	1,4804
5.	*A. millefolium* L. (s. l.) Valea Mureşului	1,4673
6.	*A. millefolium* L. (s.l.) Grădina de Pl. Med., Tg. Mureş	1,0264
7.	A. species (drog colectiv) BOT.	0,9940
8.	A. species (drog colectiv) EUR.	1,2122
9.	A. species (drog colectiv) CIP.	0,5209

1 *A. setacea* Waldst. & Kit (2x);
2 *A. asplenifolia* Vent. (2x, mai rar 4x);
3 *A. roseoalba* Ehrend. (2x, mai rar 4x);
4 *A. collina* J. Becker ex Reichenb.(4x);
5 *A. ceretanica* Sennen (2x, 4x);
6 *A. pratensis* Saukel et Länger (4x);
7 *A. millefolium* L. (6x);
8 *A. millefolium*, ssp. sudetica Opiz (6x);
9 *A. distans* W. et K. ex Willd. (6x, 4x, 8x);
10 *A. distans* ssp. stricta Schleich. ex Gremli (6x);
11 *A. distans* ssp. styriaca Saukel
(=*A. millefolium* -tip "DIS A") (4x);
12 *A. pannonica* Scheele (8x, dar şi 6x) (1,3);

Fig. 1. Speciile din grupul ***A. millefolium* L.**

(b) Analiza cantitativă

Rezultatele dozării flavonoidelor sunt prezentate în tabelul I.

Din datele din tab. I se observă că există un conţinut egal de flavonoide (1,87 g rutozid /100 g produs vegetal) în speciile *A. collina* J. Becker ex Reichenb. şi *A. pratensis* Saukel et Länger recoltate în Austria, şi apropiat (1,62 g rutozid /100 g produs vegetal) în specia *A. collina* J. Becker ex Reichenb. indigenă; aceeaşi concentraţie în specia *A. millefolium* din Austria şi în cea recoltată de pe Valea Mureşului. S-a constatat un conţinut mai mic, comparativ cu speciile pure, în drogurile colective: cel de la Plafar Botoşani are aprox. 1,02 g rutozid /100 g produs vegetal, cel de la Europharm 1,21%, şi pe jumătate drogul colectiv de la firma Ciperom - Prodarris Bucureşti.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Rezultatele investigaţiei personale, în concordanţă cu datele din literatura de specialitate (4,5,6) sugerează că rutinul, apigenin-7-O-glucozida şi luteolin-7-O-glucozida împreună cu agliconii ultimelor două flavonozide, sunt componentele principale ale complexului flavonoidic din speciile grupului *Achillea millefolium* L.

Determinarea cantitativă a flavonoidelor a arătat că: aceeaşi specie, recoltată din Austria sau indigenă, prezintă acelaşi conţinut sau aproximativ egal de flavonoide; drogurile colective posedă o concentraţie mai scăzută, comparativ cu materialul vegetal din speciile pure analizate.

Dintre reprezentanţii agregatului *A. millefolium* L. (fig. 1), se pare că numai specia diploidă *A. setacea* W. & K. are tendinţa de a produce preponderent C-glicozil-flavone, motiv pentru care este inclusă în grupa III a secţiunii Millefolium în care spectrul flavonoidic este dominat de C-glicozil-flavone (7,8,9).

Toate celelalte specii ale agregatului *A. millefolium* se încadrează în grupa IV, caracterizată în mod special prin tendinţa la O-glicozidare a flavonelor şi flavonolilor (flavonol-3-O-glicozide şi flavon-7-O-glicozide), la aceste specii poliploide ponderea C-glicozil-flavonelor fiind mult mai mică şi mai dificil de pus în evidenţă (7,8).

BIBLIOGRAFIE

1. Wagner H, Bladt S, Zgainski EM. *Drogenanalyse - Dünnschichtchromatographische Analyse von Arzneidrogen*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 1983, 163-165, 304-305.
2. Valant-Vetschera KM, Wollenweber E. External accumulation of flavonoid aglycones in Achillea. Flavonoids and Bioflavonoids, *Proceedings of the 7th Hungarian Bioflavonoid Symposium*, Szeged, Hungary, 1985, 213-221.
3. *** *Farmacopeea Română*. ed. a-X-a. Bucureşti: Ed. Medicală, 1993, 335.
4. Kasaj D, Krenn L, Prinz S, Hufner A, Haslinger E, Yu SS, Kopp B. Flavon- and flavonolglycosides from *Achillea pannonica* Scheele. Z. *Naturforsch* (C) 2001; 56 (7-8): 521-25.

5. Kasaj D, Krenn L, Gschnell C, Kopp B. Flavonoid Glycosides from *Achillea roseo-alba*. *Scientia Pharmaceutica* 2001 ; 69 : 211-217.
6. Kasaj D, Krenn L, Reznicek G, Prinz S, Hüfner A, Kopp B. Flavonoids in *Achillea collina*. *Scientia Pharmaceutica* 2001 ; 69 : 75-83.
7. Valant K. Charakteristische Flavonoidglycoside und verwandtschaftliche Gliederung der Gattung Achillea. *Naturwissenschaften* 1978 ; 65 : 437-438.
8. Valant-Vetschera KM. Review : Therapeutic Significance of C-Glycosylflavone Accumulation in Achillea (Compositae - Anthemideae). *Scientia Pharmaceutica* 1994 ; 62 : 323-330.
9. Valant-Vetschera KM. Laubblattflavonoide der Achillea millefolium - Gruppe I : Infraspezifische Variabilität bei A. setacea W. & K. und verwandte Arten. *Scientia Pharmaceutica* 1984 ; 52 : 307 - 311.

NOUTĂȚI

UN NOU AGENT INOTROP ENDOGEN (APELIN) ŞI ROLURILE SALE ÎN DISFUNCȚIA CARDIOMIOCITARĂ

Cercetări recente se concentrează asupra diferențelor de expresie genică între structurile cardiace indemne şi cele izolate de la pacienți cu diverse diagnostice cardiologice. Structura denumită APJ - receptor („angiotensin receptor-like 1") este un reprezentant al unei superfamilii de receptori, clonați pentru prima dată în 1993, alcătuiți din 7 domenii transmembranare, al cărui ligand a fost recent izolat şi identificat cu numele apelin. Angiotensina II nu se leagă de situsurile APJ dar compusul apelin reduce presiunea arterială printr-un mecanism central, posibil pe cale NO-dependentă. Recent s-au atribuit compusului apelin puternice efecte inotrop pozitive. În studiul citat testele genetice şi de biochimie moleculară au fost efectuate înainte şi după montarea unui sistem de circulație asistată pentru ventriculul stâng. După montarea sistemului de circulație asistată, fenomenele de down-regulation au fost marcate pentru genele peptidelor natriuretice iar în cazul receporului APJ pentru apelin s-a evidențiat procesul de up-regulation (creşterea nivelelor tisulare de apelin). Atât APJ cât şi moleculele de apelin au fost identificate în mai multe regiuni hipotalamice implicate în homeostazia cardio-vasculară şi controlul central al presiunii arteriale. În urma suprasolicitării ventriculare nivelul tisular de apelin şi stimularea APJ sunt crescute. În insuficiența cardiacă administrarea de apelin conduce la creşterea inotropismului dar şi la scăderea postsarcinii, două obiective terapeutice importante. Studiile următoare vor demonstra siguranța introducerii terapiei cu apelin în insuficiența cardiacă severă (Chen MM et al. Novel role for the potent endogenous inotrope apelin in human cardiac dysfunction. *Circulation* 2003 ; 108 : 1432-1439).

Corina Dima-Cozma

EMPIEM TORACIC CU *Enterococcus cecorum* TRATAT CU CEFOTAXIM

Autorii raportează un prim caz de empiem toracic şi peritonită bacteriană la un pacient de 44 ani diagnosticat cu ciroză hepatică. Pacientul a răspuns la tratamentul cu cefotaxim (CMI= 0,25 mg/l) şi la drenajul empiemului. Sensibilitatea *Enterococcus cecorum* la cefalosporinele cu spectru extins poate fi explicată prin producerea de proteine de legare a penicilinelor similare celor produse de specii de *Streptococcus* şi mai putin asemănătoare celor produse de *Enterococcus* spp., după cum arată analiza filogenetică a subunității 16S rARN (Woo PCY, Tam DMW, Lau SKP, Fung AMY, Yuen KY. *Enterococcus cecorum* empyema thoracis successfully treated with cefotaxime. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 ; 48 (3) : 1120-1126).

Cristina Tuchiluş

NOUVEAUX DERIVÉS DE LA 6-MÉTHYLE-QUINOXALINE DOUÉS D'ACTIVITÉ ANTIMICROBIENNE

Margareta Ungureanu[1], Antonia Poiată[2], Cristina Tuchiluş[2]
Université de Médicine et Pharmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
1 Faculté de Bioinginerie Médicale
2 Faculté de Pharmacie

NEW 6-METHYLE-QIUNOXALINE DERIVATIVES WITH ANTIMICROBIAL ACTIVITY (Abstract) : This paper presents the synthesis of six new quinoxaline derivatives cycloadditions products of N-monoxyde and N,N'-dioxyde of 6-methyle-quinoxaline. The chemical structure of new azabicyclic products was confirmed by C, H, N elemental analysis and spectral analysis (IR and RMN). We have tesled the antimicrobial activity of the new synthesized azabicyclic derivatives by the diffusimetric method. The assay was made on the seven microorganisms, Gram-positive and Gram-negative bacteria. The results show that the new compounds are more active against the Gram-positive bacteria and *Candida albicans*. **Key words** : QUINOXALINE, AZABICYCLIC COMPOUNDS, BACTERIA

Il est établi que les composés de la série 1,4-diazinique peuvent manifester des propriétés antimicrobiennes, tubérculostatiques, antiinflammatoires, antihypertensives, antiradiantes ou autres (insécticides, diurétique etc.) (1,2,4,5,6)

On a presenté, dans des travaux antérieurs (3,4,5,6,7,8), les modalités de synthese et l'action biologique des nouveaux dérivés de la quinoxaline et de la pyrazine.

Le présent étude a élargi le champ d'investigation pour obtenir de nouveaux dérivés quinoxaliniques ayant une activité biologique.

Dans le but d'obtenir de nouveaux dérivés 1,4-diazinique doués d'activité pharmacologique, nous avons envisagé de synthétiser de nouveaux produits de la 6-méthyle-quinoxaline.

MATERIÉL ET MÉTHODE

Dans le present étude on a étudié l'action d'agents diénophyles sur le N-monoxyde et N,N-dioxyde de la 6-méthyle-quinoxaline.

Par cycloaddition dipolaire 1,3 de l'acétilenedicarboxylate de méthyle (II), de maléate de méthyle (III) et du N-phényl-emaléinimide (IV) sur 6-méthyle-quinoxaline-N-monoxyde (I) on obtien les composés azabicycliques (V, VI, et VII B).

On a obtenu les adducts cycliques (IX, X et XI) par l'action des memes agents diénophyles sur 6-méthyle-quinoxaline-N, N-dioxyde (VIII).

Les produits ont été obtenus en solution benzenique ou chloroformique.

La structure des nouveaux derivés obtenus a été prouvée par les résultats des analyses élémentaires et spectrales IR et RMN ; lés resultats des analyses sont présentés dans le tableau I.

Essais microbiologiques

Les nouveaux dérivés ont ete soummis a des testes biologiques, dans le but de dépister une éventuelle activité antimicrobiene.

Les testes microbiologiques ont été effectués sur sept souches microbiénnes - germes Gram-positifs et Gram-négatifs (*Staphylococcus aureus*, *Sarcina lutea*,

TABLEAU I

Charactéristiques physico-chimiques des nouveaux produits synthéthisés

Produit	Formule moléculaire	p.f. °C	C %		H %		N %		η %	Spectres IR cm^{-1}	Spectres RMN
			calc	trouv	calc	trouv	calc	trouv			
V	$C_{15}H_{14}N_2O_5$ (302,15)	191	59,62	59,28	4,63	4,89	9,26	8,81	83,01	1730 ; 1635 ; 1240	singl : δ=2,5 ppm ; δ=2,1 ppm mult : δ=6,75-8,35 ppm δ=5,95 ppm ; J=7,3 cps
VI	$C_{15}H_{16}N_2O_5$ (304,15)	172	59,23	59,65	5,26	5,48	9,20	9,56	86,4	1735 ; 1640 ; 1245	singl : δ=2,1 ppm ; J=4,2 cps mult : δ=6,87-8,25 ppm
VII	$C_{19}H_{15}N_3O_3$ (333,19)	185	68,90	69,23	3,92	4,21	12,68	12,30	85,65	3140 ; 1780 ; 1720 ; 1395 ; 760	mult : δ=1,25 ppm ; δ=2,8-3,4 ppm
IX	$C_{21}H_{20}N_2O_{10}$ (460,21)	174	54,80	55,04	4,24	4,12	6,08	5,86	82,33	1720 ; 1225 ; 1200	singl : δ=3,63 ppm ; δ=3,7 ppm mult : δ=7-8,8 ppm
X	$C_{21}H_{24}N_2O_{10}$ (464,21)	198	54,33	54,82	5,17	4,89	6,03	5,79	88,16	1723 ; 1225 ; 1205	singl : δ=3,92 ppm ; δ=4,1 ppm mult : δ=7,2-7,65 ppm
XI	$C_{29}H_{22}N_4O_6$ (522,29)	189	67,02	67,02	4,21	4,60	10,72	11,03	85,72	1775 ; 1720 ; 1350	cvadripl : δ=1,5 ppm ; J=3,5 cps ; J$_1$=2,5 cps mult : δ=2,8 ppm ; δ=7,24 ppm

TABLEAU II

Résultats du teste sur l'activité antimicrobienne par rapport du diametre des zones d'inhibition (en mm)

Produit	Germes						
	Staphylococcus aureus	*Sarcina lutea*	*Bacillus cereus*	*Bacillus subtilis*	*Escherichia coli*	*Pseudomonas aeruginosa*	*Candida albicans*
V	10	11	15	15	12	12	11
VI	14	17	16	18	0	0	0
VII	0	0	0	0	0	0	0
IX	14	15	10	10	10	0	20
X	0	0	0	0	0	0	0
XI	0	0	0	0	0	0	0

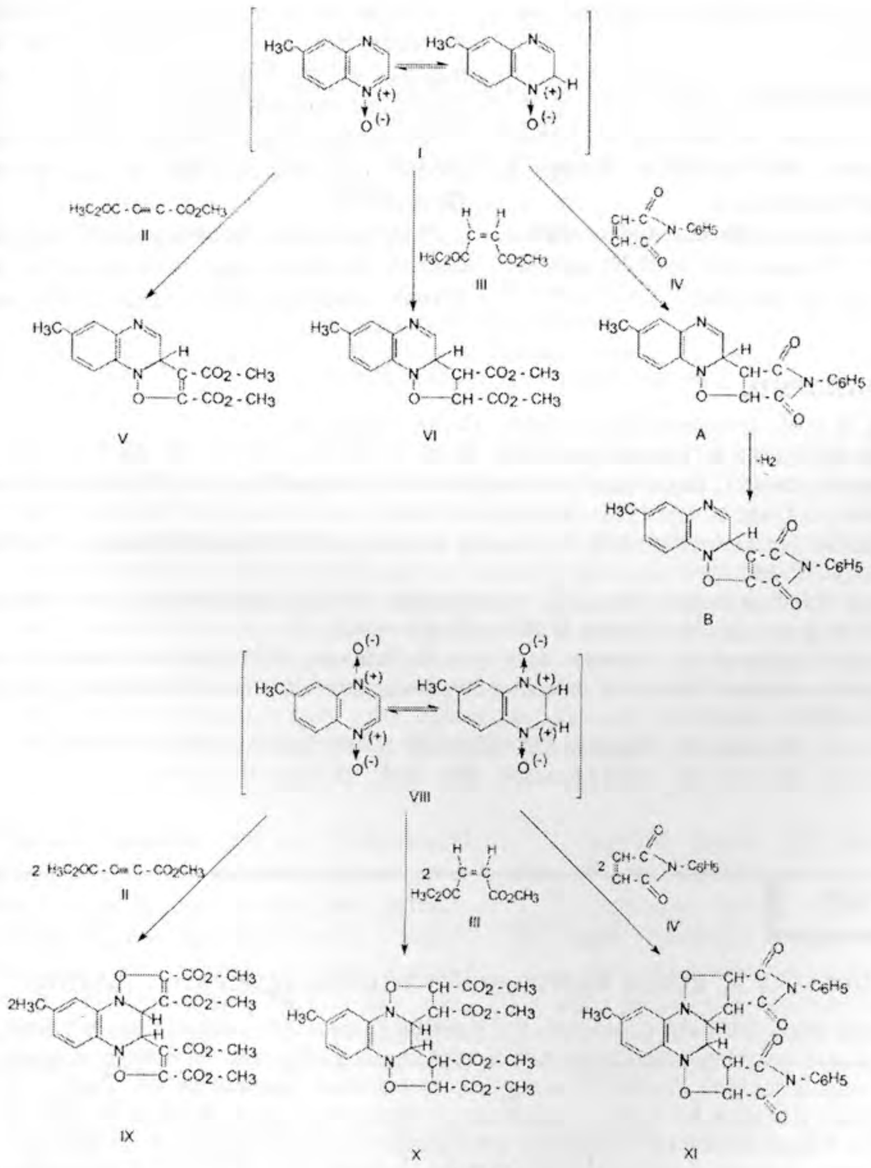


Fig. 1.

Bacillus cereus, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Candida albicans*). On a utilisé la méthode diffusimétrique, en mesurant le diametre de la zone d'inhibition de la croissance bactérienne pour chaque produit testé. La lecture des résultats a été effectuée apres 24 heures d'incubation à 37°C (tableau II).

On constate que la meilleure activité este manifestée par l'adduct cyclique V; il este actif envers toutes les souches utilisées.

Aussi on remarque l'acitivité du produit VI sur les germes Gram-positifs.

L'adduct cyclique IX est actif envers les germes Gram-positifs et Gram-negatifs et

sur *Candida albicans*, mois sur *Pseudomonas aeruginosa*.

CONCLUSIONS

Dans cet article on présente les conditions d'obtenir six nouveaux derives à structure quinoxalinique.

On a étudie l'action des agents diénophyles sur le N-monoxyde et N,N'-dioxyde de la méthyle-quinoxaline.

Par cycloaddition dipolaire de l'acetilendicarboxylate de méthyle, du maléate de méthyle et du N-phényl-maléinimide ou obtein des composes azabicycliques.

La structure des produits obtenus a été prouvée par voie chimique et spéctrale en IR et RMN.

Les tests microbiologiques effectues indiquent que les produits sont plus actifs sur germes Gram-positifs et *Candida albicans*.

BIBLIOGRAPHIE

1. Schultzen W et al. *Arzneimittel Forsch* 1965 ; 15 (10) : 1238-1242.
2. Tulecki J, Kalinowska T. *J Ann Pharm* 1973 ; 10 (13) : 13-17.
3. Ungureanu M, Druţă I, Zugrăvescu I. Zwitterionen Zwischenstoffen aus der Chinoxalin-Reihe. *An Şt Univ „Al.I. Cuza" Iaşi* 1973 ; XIX (2), 167-174.
4. Ungureanu M. Nouveaux derives de la pyrazine ayant un activité antimicrobienne. *J Prev Med* 1992 ; 5 (3) : 85-89.
5. Ungureanu M, Mangalagiu I, Grosu G, Petrovanu M. Activité antimicrobienne des nouveaux derives de la pyridazine. *Ann Pharm Fr* 1997 ; 55 (2) : 69-72.
6. Ungureanu M, Caproşu M, Pavelescu M, Grosu G, Petrovanu M. Importanţa intermediarilor lipidici pentru sinteza de substanţe bioactive. *Academia Română, Memoriile secţiilor ştiinţifice* 1999 ; IV, XXII : 141-151.
7. Zugrăvescu I, Petrovanu M, Ungureanu M. *Brevet nr. 58238*. Bucureşti : OSIM, 1975.
8. Zugrăvescu I, Petrovanu M. *N-Ilid Chemistry*. New York : McGraw-Hill, 1976.

NOUTĂŢI

LIPOPROTEINA A, BOALA VASCULARĂ ŞI MORTALITATEA LA VÂRSTNICI

La vârstnici relaţia dintre riscul cardiovascular şi nivelul lipoproteinei a (Lp(a)) a fost mai puţin studiată. Lp(a) este o lipoproteină cu densitate mică în care apolipoproteina B-100 este legată printr-o singură legătură disulfidică de o glicoproteină unică, apoproteina (a). După cum demonstrează şi studiile lui Ariyo şi colaboratorii efectele aterogenice ale Lp(a) ar putea fi variabile în funcţie de vârstă şi sex. Studiul a fost prospectiv şi s-a desfăşurat pe o comunitate de 5888 adulţi cu vârsta de peste 65 de ani (2375 femei şi 1597 bărbaţi). Lp(a) a fost testată la toţi pacienţii, timpul de urmărire fiind de 7,4 ani (pentru mortalitatea vasculară de toate cauzele şi pentru riscul de apariţie a stroke). Rezultatele studiului demonstrează că Lp(a) este un foarte bun predictor al riscului cardiovascular, dar numai pentru sexul masculin, indiferent de vârstă, fără a se putea găsi o explicaţie exactă a diferenţei riscului între cele două sexe. Apoproteina(a) are o structură omologă cu plasminogenul şi poate inhiba activitatea trombolitică a plasminogenului tisular. Lp(a) are rol în disfuncţia endotelială, stimulează activitatea monocitară şi propagarea inflamaţiei în placa de aterom (Ariyo AA et al. Lp(a) Lipoprotein, vascular disease and mortality in the elderly, *N Engl J Med* 2003 ; 349 (22) : 2108-2115).

Corina Dima-Cozma

SINTEZA UNOR NOI DERIVAŢI AI ACIDULUI MANDELIC CU ACŢIUNE CONSERVANTĂ SINTEZA ŞI STUDIUL TOXICITĂŢII ACUTE

Cătălina Stan[1], V. Năstase[1], M. Pavelescu[1], Cornelia Vasile[2], M. Dumitrache[1], Florenţa Gherase[1], Veronica Năstasă[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
1 Disciplina de Farmacodinamie
2 Institutul de Chimie Macromoleculară "Petru Poni" Iaşi

SYNTHESIS OF NEW MANDELIC ACID DERIVATIVES WITH PRESERVATIVE ACTION. SYNTHESIS AND ACUTE TOXICITY STUDY (Abstract) : Starting from the antiseptic action of DL mandelic acid, there were synthesized a series of esters of the mandelic acid, esters which could have preservative action. This study present the synthesis, structure validation and the acute toxicity study, for the new synthesized compounds. The esters were obtained by acylating 4-hydroxybenzoic acid propyl, ethyl, methyl esters and salycylic acid with the DL mandelic chloride (that was protected initially by the hydroxylic group). The structure of the synthesized compounds was confirmed by quantitative elemental analysis and RMN ^1H spectral measurements. The acute toxicity was determined for two of the esters, who proved to had a preservative action (previously studied) and indicated that these esters have a small toxicity. **Key words** : MANDELIC ACID, PRESERVATIVES, TOXICITY

Acidul mandelic este un a hidroxiacid utilizat ca antiseptic în infecţii urinare, precum şi ca antiacneic în afecţiuni dermice. Prezintă acţiune inhibitorie asupra a numeroşi germeni patogeni (*Staphylococcus aureus*, *Proteus* spp., *Escherichia coli*, *Aerobacter* spp. etc.), fiind o substanţă cu toxicitate mică (DL_{50} şobolani ipr. = 4100 mg/kg corp).

Pornind de la aceste aspecte, mi-am propus să sintetizez o serie de derivaţi ai acidului mandelic, compuşi care să prezinte acţiune conservantă (utilă atât în domeniul farmaceutic, cât şi alimentar) şi care să prezinte o toxicitate cât mai mică.

MATERIAL ŞI METODĂ

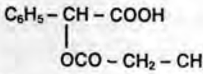
Sinteza derivaţilor acidului mandelic am realizat-o parcurgând următoarele etape :

1. Acilarea grupei -OH din catena acidului DL mandelic ;
2. Obţinerea clorurii acide a acidului DL mandelic protejat la gruparea -OH ;
3. Acilarea 4-hidroxibenzoatului de metil, etil, propil şi a acidului salicilic cu clorura acidă a acidului DL mandelic.

Succesiunea de reacţii este redată în fig. 1 :

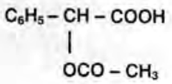
Compuşii obţinuţi au următoarele structuri :

Compusul I : acid oxi-propionil mandelic



$$\begin{array}{l} C_6H_5-CH-COOH \\ | \\ OCO-CH_2-CH_3 \end{array}$$

Compusul II : acid oxi–acetil mandelic



$$\begin{array}{l} C_6H_5-CH-COOH \\ | \\ OCO-CH_3 \end{array}$$

R_1	- CH_3	- CH_2 - CH_3	
R_2	- CH_3	- CH_2 - CH_3	- CH_2 - CH_2 - CH_3

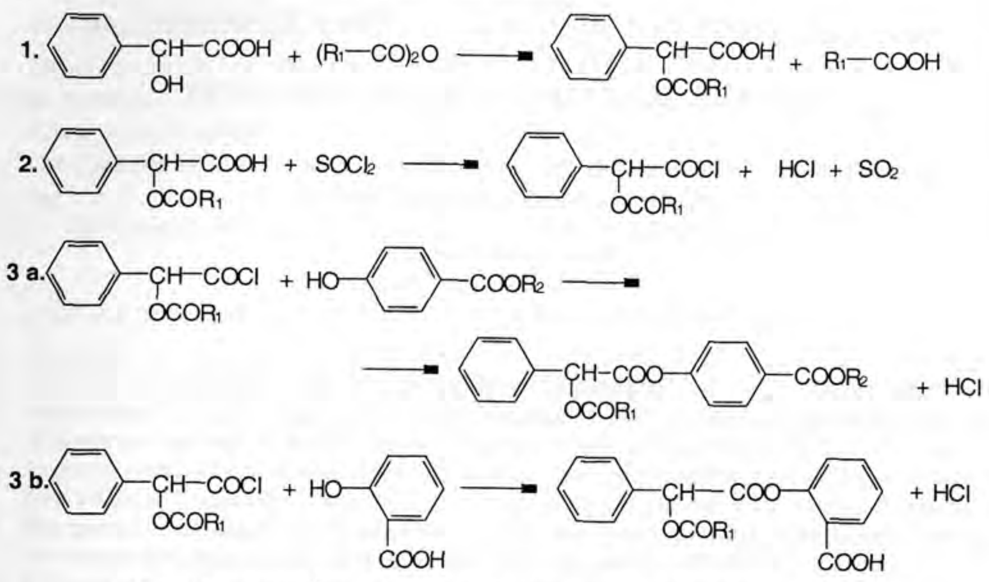
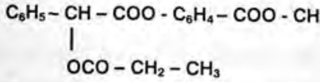


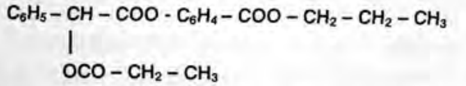
Fig.1. Succesiunea reacţiilor de obţinere a derivaţilor acidului mandelic

Compusul III: esterul para-acetoxi metil-fenilic al acidului oxi-propionil fenil acetic



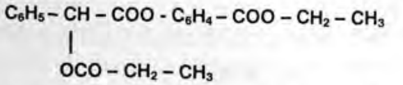
$$\begin{array}{l} C_6H_5-\underset{\displaystyle OCO-CH_2-CH_3}{\underset{|}{CH}}-COO-C_6H_4-COO-CH_3 \end{array}$$

Compusul IV: esterul para-acetoxi propil-fenilic al acidului oxi-propionil fenil acetic



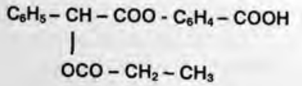
$$\begin{array}{l} C_6H_5-\underset{\displaystyle OCO-CH_2-CH_3}{\underset{|}{CH}}-COO-C_6H_4-COO-CH_2-CH_2-CH_3 \end{array}$$

Compusul V: esterul para-acetoxi etil-fenilic al acidului oxi-propionil fenil acetic



$$\begin{array}{l} C_6H_5-\underset{\displaystyle OCO-CH_2-CH_3}{\underset{|}{CH}}-COO-C_6H_4-COO-CH_2-CH_3 \end{array}$$

Compusul VI: esterul orto-carboxi-fenilic al acidului oxi-propionil fenil acetic



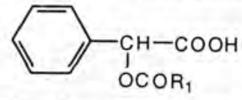
$$\begin{array}{l} C_6H_5-\underset{\displaystyle OCO-CH_2-CH_3}{\underset{|}{CH}}-COO-C_6H_4-COOH \end{array}$$

Pe lângă analizele spectrale UV şi VIS (1), pentru confirmarea structurii s-au efectuat analiza elementală şi analiza spectrală RMN ^{1}H, care au confirmat odată în plus structura noilor compuşi. Analiza elementală s-a realizat cu analizorul EXETER-Analitical CE-440 cu coloană de combustie orizontală, iar analiza spectrală RMN ^{1}H s-a realizat cu un aparat Jeol 80 MHZ. Principalele caracteristici fizico-chimice ale compuşilor obţinuţi sunt prezentate în tab. I şi II.

Compuşii obţinuţi au fost testaţi în ce priveşte acţiunea lor antimicrobiană şi le-au fost determinate CMI-urile (2). Rezultatele acestor cercetări au demonstrat că doar compuşii I şi II prezintă acţiune antimicrobiană superioară acidului mandelic, prin urmare pentru aceşti doi derivaţi au fost efectuate determinări ale toxicităţii acute. S-a lucrat pe grupe de câte 5 şoareci (greutate 20-30 g) şi li s-au administrat cei doi compuşi p.o. după metodologia uzuală (3). Doza letală 50 şi limitele de încredere au fost calculate după metoda grafică Miller-Tainter (4).

TABELUL I

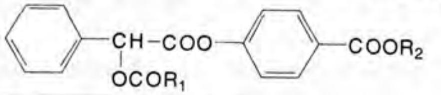
Caracterizarea fizico-chimică a derivaţilor acidului mandelic



Nr. crt	R_1	Formula moleculară	Masa relativă	Analiza elementală Calculat / Găsit (%)		
				C%	H%	O%
1.	- CH_3	$C_{10}H_{10}O_4$	194,06	62,35 / 62,48	5,15 / 5,21	32,95 / 33,08
2.	-CH_2-CH_3	$C_{11}H_{12}O_4$	208,07	63,49 / 63,64	5,76 / 5,82	30,73 / 30,82

TABELUL II

Caracterizările fizico-chimice ale esterilor acidului oxi-propionil mandelic



Nr. crt	R_1	R_2	Formula moleculară	Masa relativă	Analiza elementală Calculat / Găsit (%)		
					C%	H%	O%
1.	-CH_2-CH_3	-CH_3	$C_{19}H_{18}O_6$	342,13	66,69 / 66,73	5,26 / 5,31	28,04 / 28,11
2.	-CH_2-CH_3	-CH_2-CH_3	$C_{20}H_{20}O_6$	356,14	67,44 / 67,71	5,61 / 5,72	26,93 / 27,09
3.	-CH_2-CH_3	-CH_2-CH_2-CH_3	$C_{21}H_{22}O_6$	370,28	68,11 / 68,25	5,94 / 6,01	25,91 / 26,12
4.	-CH_2-CH_3	-H	$C_{18}H_{16}O_6$	328,12	65,88 / 65,94	4,87 / 4,98	29,23 / 29,41

TABELUL III

Semnalele protonilor în spectrul RMN ^{1}H ale compuşilor sintetizaţi

Compus	Semnalele RMN ^{1}H (δ ppm)
Compus I	1,50-1,90ppm (3H,-CH_3-) ; 2,70-3,0ppm (2H,-CH_2-) ; 5,60ppm (1H,-CH-) ; 7,65-8,25ppm (5 H,-C_6H_5)
Compus II	2,50-2,70ppm (3H,-CH_3) ; 5,60ppm (1H, -CH-) ; 7,60-8,0ppm (5 H,-C_6H_5)
Compus III	1,60-1,90ppm (6H,2CH_3-) ; 4,40ppm (2H, -CH_2-) ; 4,60ppm (1H,-CH-) ; 7,25-7,50ppm (4H,-C_6H_4-) ; 8,30-8,55ppm (5H, -C_6H_5)
Compus IV	1,40-1,60ppm (6H,2CH_3-) ; 1,70ppm (2H,CH_2-) ; 2,20-2,30ppm (2H,-CH_2-) ; 4,65-4,75ppm (2H,-CH_2-) ; 4,90ppm (1H,-CH-) ; 7,30-7,60ppm (4H,-C_6H_4-) ; 8,35-8,67ppm (5H, -C_6H_5)
Compus V	1,40-1,60ppm (6H,2CH_3-) ; 1,70ppm (2H, -CH_2) ; 2,20-2,30ppm (2H,-CH_2-) ; 4,65-4,75ppm (2H,-CH_2-) ; 4,90ppm (1H,-CH-) ; 7,30-7,60ppm (4H,-C_6H_4-) ; 8,35-8,67ppm (5H, -C_6H_5)

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Principalele caracteristici fizico-chimice ale compuşilor obţinuţi sunt redate în tab. I şi II.

Analiza elementală C, H, N, a confirmat formulele moleculare ale compuşilor, procentele găsite ale elementelor fiind foarte apropiate de cele teoretice.

Datele obţinute la analiza spectrală RMN ^{1}H sunt redate în tab. III.

TABELUL IV

Toxicitatea acută la şoareci a derivaţilor acidului mandelic

Compusul	Calea de administrare	DL_{50}	
		mg/kg	Limite de încredere 95% (mg/kg)
Compusul II	p.o.	3000,0	1200,0-4800,0
Compusul I	p.o.	800,0	400,0-1200,0

Din integrala spectrelor se confirmă rapoturile pentru semnalele protonilor compuşilor cercetaţi, deci structura compuşilor a fost validată.

În urma studiului toxicităţii acute s-a demonstrat că cei doi compuşi acid oxi-acetil mandelic şi acid oxi-propionil mandelic sunt substanţe cu toxicitate mică (5). DL_{50} şi limitele de încredere sunt redate în tab. IV.

CONCLUZII

În scopul obţinerii unor noi conservanţi de sinteză au fost sintetizaţi 6 derivaţi ai acidului mandelic. Structurile noilor compuşi au fost validate, în acest studiu, prin analiza elementală şi prin analiza spectrală RMN ^1H.

Studiul toxicităţii acute a doi dintre cei mai activi conservanţi sintetizaţi a stabilit că cei doi compuşi se încadrează în clasa substanţelor cu toxicitate mică.

BIBLIOGRAFIE

1. Gyeresi A, Kelemen H, Marcu I. Analiza spectrală în infraroşu a substanţelor medicamentoase. Tg. Mureş: Litografia UMF, 1996, 14-26.
2. Parker MS. Preservation of Pharmaceutical and Cosmetic Products. In: Russel AD, Hugo WB, Ayliffe GAY eds. *Principles and Practice of Desinfection, Preservation and Sterilization*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992, 335-350.
3. Domer FR. *Animal Experiments in Pharmacological Analysis*. Springfield: Charles Thomas Pub, 1971, 56-61, 275-318.
4. Paget GE, Barnes GM. *Evaluation of drug activity: pharmacometrics*. Vol. I. New York: Academic Press, 1964, 135-166.
5. Specor WS. *Handbook of Toxicology*. Vol. I. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1956, 5-18.

NOUTĂŢI

ATEROSCLEROZA ÎN LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

Într-un studiu comparativ pe 197 pacienţi cu lupus eritematos sistemic şi 197 subiecţi de control Roman JM şi colaboratorii au verificat prevalenţa aterosclerozei şi relaţia cauzală cu factorii de risc tradiţionali şi cu factorii pro şi anticoagulanţi specifici bolii lupice. Factorii de risc cardiovascular tradiţionali au fost similar distribuiţi între cele 2 grupuri de pacienţi. Ateroscleroza exprimată prin extensia plăcilor carotidiene a fost mai frecventă la pacienţi decât la subiecţii de control (37,1% faţă de 15,2%, $p<0,001$). În cadrul analizei multivariate, vârsta înaintată, prezenţa lupusului eritematos sistemic şi valorile crescute ale colesterolului au fost corelate cu ateroscleroza carotidiană. La pacienţii cu lupus, predictorii independenţi ai aterosclerozei carotidiene au fost durata mare a bolii, creşterea scorului de severitate, lipsa de utilizare a ciclofosfamidei şi absenţa anticorpilor anti-Smith. Ateroscleroza se dezvoltă prematur la pacienţii cu lupus, independent de factorii de risc tradiţionali şi poate fi influenţată de medicaţia antiinflamatoare (Roman MJ et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 2399-2406).

Corina Dima-Cozma

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 1

ANALYSIS OF DRUG EXPENDITURE IN MEDICAL DEPARTMENTS FROM TERTIARY HOSPITALS

Odetta Duma
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine
Department of Public Health and Management

ANALYSIS OF DRUG EXPENDITURE IN MEDICAL DEPARTMENTS FROM TERTIARY HOSPITALS (Abstract): The aim of the study was to assess drug expenditure per hospital day in 37 departments of medical specialties from 12 tertiary hospitals of Iaşi city in 2001 year. The upper limit for drug expenditure per hospital day was considered the average total cost per hospital day recommended by the Ministry of Health for each speciality. Departments with drug expenditure that exceeded the recommended total cost per hospital day have been separately analyzed from the point of view of performance indicators (average hospital stay, utilization and bed turnover rate). In conditions of an appropriate AHS (meaning less than the recommended value by Ministry of Health for each speciality) and utilization rate (with values within interval 300-365), drug expenditure depend exclusively on the modes of prescribing pharmaceuticals. **Key words**: MEDICAL DEPARTMENTS, TERTIARY HOSPITAL, DRUG EXPENDITURE PER HOSPITAL DAY

Hospitals are the main consumers within the health system in conditions of increasing health care costs and reduced rate of economic growth. Manpower, facilities, drugs, equipments, financial support or any other resources are always limited, whereas the goals regarding health optimization and health expenditure are permanently increasing (1). From this perspective, the tools used by managers are based on certain indicators designed to help the decisions about how to allocate the scarce resources in various ways (2).

Expenditure in a hospital are of two categories: capital (new building and equipments) and current ones. The last means hospital maintenance, wages and salaries, catering, accommodation, drugs and other materials expenditure (3).

MATERIALS AND METHODS

The purpose of this study was to assess drug expenditure per unit of hospital day in medical departments of tertiary hospitals from Iaşi city, in 2001 year.

A number of 37 medical departments with different profiles from 12 tertiary hospitals of Iaşi city have been assessed: 7 departments of intensive care; internal medicine and cardiology 3 departments each; endocrinology, diabetes and metabolic diseases, gastroenterology, haematology, oncology, neurology, neonatology 2 departments each; and other 10 departments with an unique profile (dermatology, nephrology, paediatrics, alergology, pneumology, acute and chronic psychiatry, neuropsychiatry, infectious disease, rheumatology). The total amount of beds in these departments was 3698, representing 69.6% of the working beds in 2001.

The upper limit for drug expenditure per hospital day was considered the average total cost per hospital day recommended by the Ministry of Health for each speciality (4,5). Departments that recorded higher levels of the analyzed indicator compared to the average total cost per hospital day corresponding to a certain speciality have been analyzed separately, in relation with following indicators : average hospital stay, utilization rate and turnover rate per bed.

Drug expenditure allow the assessment of technical efficiency (TE). This requires that once the activity or output mix has been determined (for example the mix of curative and preventive services to be offered), the activities are carried out without wastage of inputs and at the minimum possible cost (6,7).

In assessing TE there are important limitations, which indicate the need for caution. For a given mix and quality of services, a lower unit cost implies better TE.

However, in those countries in which health services are believed to be underfunded (like in our country), increases in unit cost (which might arise because drugs are now available compared to previous years, for example) may indicate TE improvement, as a result of quality improvement (8).

In other countries in which cost containment rather than underfunding is the major concern, such indicators may be more straightforward. In these circumstances, higher unit costs may be explained by under utilized staff, equipment or facilities, which might not be noticed by other indicators discussed (9,10).

The data were obtained from national sanitary statistics and from hospital statistics departments, being processed on EXCEL and SPSS 10 software.

RESULTS AND DISCUSSION

Drug expenditure per hospital day depend on speciality profile and vary very much even among the departments of the same speciality. The highest levels have been recorded in intensive care departments. This speciality is usually known as an "expensive" one due to the severity of cases admitted there which needs costly drugs and highly specialized care.

The indicator varied within a wide interval from 956.1 to 1964.3 thousands lei, as shawn in fig. 1.

Two departments (A and B) of the seven intensive care units working in the tertiary hospitals of Iaşi city had high drug expenditure per hospital day, exceeding the average total cost per hospital day (ACD) that includes the first one, recommended by the Ministry of Health for this speciality.

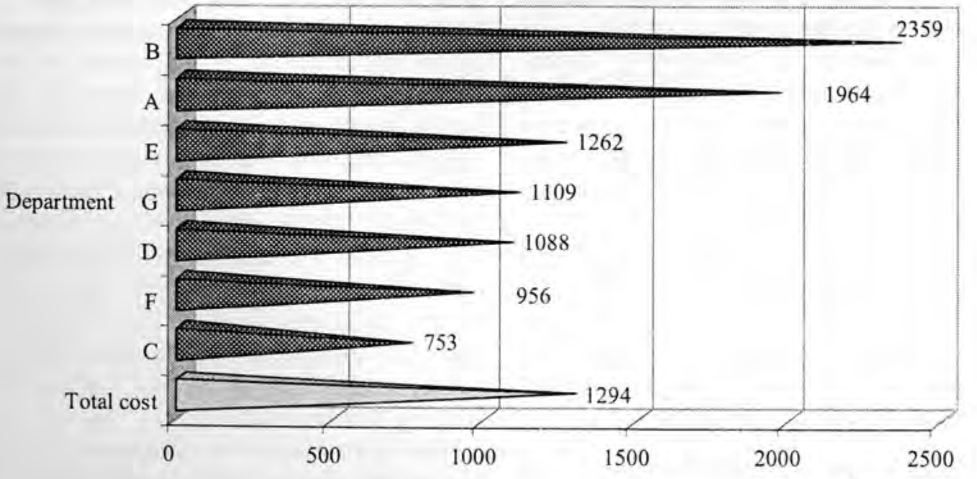


Fig. 1. Drug expenditure per hospital day compared to the total cost in intensive care units

TABLE I

Drug expenditure and recommended total cost per hospital day in specialities of 2 two departments each (10^3 lei)

Speciality	Drug expenditure/day		Total cost/day
	Department A	Department B	
Cardiology	129.5	31.7	385.5
Endocrinology	193	1443	272
Diabetes	159	214	474
Gastroenterology	31	70	304
Haematology	945	313	592
Oncology	434	842	370
Neurology	2	76	303
Neonatology	22	8	296

TABLE II

Drug expenditure and recommended total cost per hospital stay in specialities with unique department

Medical department	Drug expenditure/day (10^3 lei)	Total cost/day (10^3 lei)
Dermatology	33.5	291.4
Nephrology	135.7	721.3
Paediatrics	52.5	339
Alergology	129.4	366.7
Pneumology	127	191.1
Acute psychiatry	60.2	169.6
Chronic psychiatry	0.8	114.2
Neuropsychiatry	1.4	238.1
Infectious disease	302.3	876.3
Rheumatology	23.6	276.9

All departments of internal medicine had recorded good values for drug expenditure per hospital day. The ACD was estimated by Ministry of Health at 366.7 thousands lei and the analyzed indicator was less than a half of this level in each department : 118.5 (A), 108.2 (B) and respectively 86.6 (C) thousands lei.

Specialties of two departments each are presented in table I. High levels of drug expenditure per hospital day characterized B endocrinology, A haematology, A and B oncology departments.

Very good values of the indicator were specific to both A and B departments of diabetes and metabolical disorders, neurology and neonatology, and for B haematology and A endocrinology.

A special status has C cardiology department because it belongs to a highly specialized cardiology center, characterized by costly services. Drug expenditure per hospital day was 445.8 thousands lei, whereas the recommended total cost per day was established at 767 thousands lei, showing a satisfactory level.

Specialties with an unique department are described in table II. All of them recorded good levels of drug expenditure, showing thus an efficient drug use.

Due to the speciality's profile, low values of the indicator characterized following medical units : acute and chronic psychiatry, neuropsychiatry, rheumatology and neonatology.

In a hospital, drug expenditure depend

on various factors like :

- quality and quantity of prescribed drugs and prescription's appropriateness ;
- performance indicators - average hospital stay (AHS), utilization and bed turnover rate.

In conditions of an appropriate AHS (meaning less than the recommended value by Ministry of Health for each speciality) and utilization rate (with values within interval 300-365), drug expenditure depend exclusively on the modes of prescribing pharmaceuticals.

The drugs, even appropriate prescribed, may increase this type of expenditure when AHS and utilization rate are very high.

Departments with drug expenditure that exceeded the recommended total cost per hospital day have been separately analyzed. They were represented by : A and B intensive care units, B endocrinology, A haematology, A and B oncology department (fig. 2).

From the point of view of performance indicators, the best situation characterized A intensive care unit, with a good utilization rate, a lower AHS compared to that recommended by Ministry of Health for this speciality and a high (but normally considered in this case) turnover (table III). In this situation, high drug expenditure may be related just by the quantity and quality of prescribed pharmaceuticals.

The performance indicators in B intensive care unit pointed out a subutilization of facilities in conditions of a higher AHS than the recommended value and a very low bed turnover rate.

In case of B endocrinology department, there has been recorded a significant subutilization and low bed turnover rate, but a normal AHS.

Department A of haematology and B of oncology were characterized by an overutilization of hospitals beds, whereas the AHS was good.

The performance indicators for oncology A pointed out a good utilization and turnover rate, but a higher AHS, exceeding the optimal value.

Excepting A intensive care unit with an optimal pattern of hospital utilization, the other 5 departments claiming high drug expenditure have presented inappropriate performance indicators.

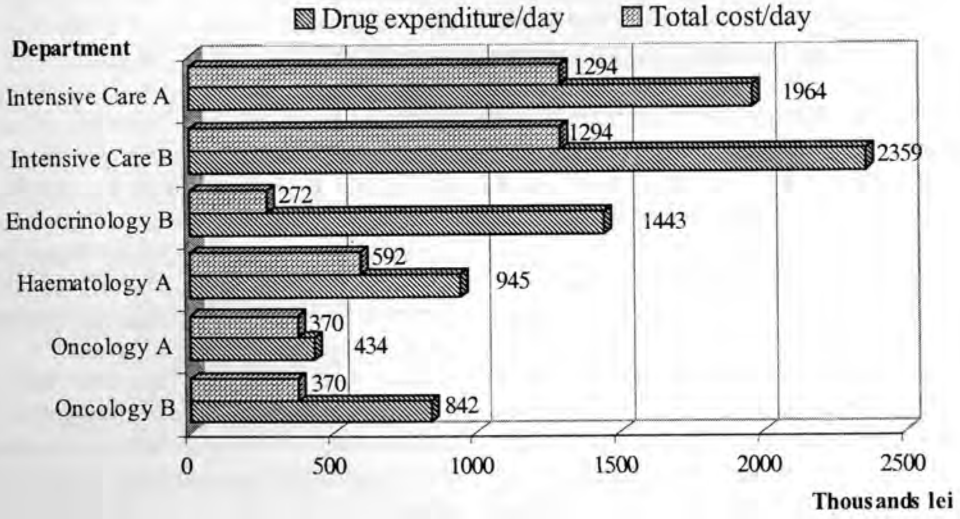


Fig. 2. Departments with high drug expenditure exceeding the recommended total cost

TABLE III

Performance indicators in departments with high drug expenditure

Department	Utilization rate	Average hospital stay		Bed turnover rate
		Recorded	Recommended	
Intensive care A	325	2.9	3.1	112
Intensive care B	215	4.9	3.1	48
Endocrinology B	11	6.2	8.5	2
Haematology A	382	5.3	6.4	73
Oncology A	332	9	8.05	37
Oncology B	443	8	8.05	56

Prescribing efficient drugs in optimal posology represents the best solution to decrease unnecessary drug expenditure in each care unit. In plus, improving performance indicators in departments with a poor pattern of hospital utilization may indirectly optimize the level of drug expenditure.

CONCLUSIONS

1. The highest drug expenditure assessed per hospital day has been found in intensive care units.

2. Departments with drug expenditure that exceeded even the recommended average total cost per hospital day have been : A and B intensive care units, B endocrinology, A haematology, A and B oncology.

3. The lowest values were characteristic for acute and chronic psychiatry, neuropsychiatry, rheumatology and neonatology departments.

4. In conditions of an appropriate average hospital stay (meaning less than the recommended value by Ministry of Health for each speciality) and utilization rate (with values within interval 300-365), drug expenditure depend exclusively on the modes of prescribing pharmaceuticals.

REFERENCES

1. Druguş L. *Economica & Politica Sănătăţii - Managementul Sănătăţii*, Iaşi : Ed. Sedcom Libris, 2000.
2. Ionescu T, Mureşan P, Popescu A. *Management şi marketing sanitar, asistenţă şi protecţie socială*, Bucureşti : Ed. Medicală, 1992.
3. Jolly D, Gerband I. *The hospital of tomorrow*. WHO Geneva : WHO/SHS/CC/92.1, 1992.
4. *** *Norme metodologice de aplicare a Contractului - cadru privind condiţiile acordării asistenţei medicale în cadrul sistemului asigurărilor sociale de sănătate pentru anul 2001*.
5. *** *Utilizarea paturilor, durata medie de spitalizare, rulajul bolnavilor, mortalitatea şi cheltuielile bugetare în spitale în anul 2001*, Centrul de Calcul, Statistică Sanitară şi Documentare Medicală, Ministerul Sănătăţii şi Familiei, Bucureşti, 2002.
6. Montoya-Aguilar C. *Measuring the performance of hospitals and health centers*. WHO Geneva : WHO/SHS/DHS/94.2, 1994.
7. Barnum H, Kutzin J. *Public hospitals in developing countries : resource use, cost, financing*. Baltimore, London : John Hopkins University Press, 1993.
8. *** *A Review of Determinants of Hospital Performance*, Report of the WHO Hospital Advisory Group Meeting, 11-15 April 1994, Geneva.
9. Pabon Lasso H. Evaluating hospital performance through simultaneous application of several indicators, *Bull PanAm Health Org* 1986 ; 20 (4) : 341-357.
10. *** *Anuar de statistică sanitară 2001*. Centrul de Calcul, Statistică Sanitară şi Documentare Medicală, Ministerul Sănătăţii şi Familiei, Bucureşti, 2002.

RESURSELE UMANE DIN CADRUL COLEGIULUI FARMACIŞTILOR IAŞI

Gabriela Streit[1], Mariana Voitcu[2], Rodica Ionaşcu[1], Ileana Cojocaru[2]
1 Colegiul Farmaciştilor Iaşi
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Farmacie
2 Disciplina de Management şi marketing farmaceutic

HUMAN RESOURCES IN IAŞI PHARMACISTS ASSOCIATION (Abstract): The authors present the results of the 2000 and 2001 census of the human resources of the Iaşi County, realised by the Pharmacists Association. The results underline that most of the pharmacists are working in public pharmacies (69%). In the 188 community pharmacies are working 490 pharmacists, meaning a pharmacist/1707 inhabitants of the Iaşi County. Most of the actual pharmacies (75%) are small, with 1-2 pharmacists. Comparing the results of the two consecutive census it was observed an increase of the number of the pharmacies and pharmacists. **Key words**: HUMAN RESOURCES, CENSUS, PHARMACISTS, PHARMACIES

În lucrarea de faţă am încercat să facem o statistică a resurselor umane din farmacie la nivelul judeţului Iaşi în anul 2001. Acest recensământ constituie un punct de plecare în observarea evoluţiei resurselor umane.

Recensământul are ca scop culegerea de date care să poate fi utilizate în viitor pentru a face comparaţii în dezvoltarea resurselor umane din domeniul farmaceutic la nivelul judeţului (1,2,3).

În urma recensământului ne putem da seama de gradul de accesibilitate a populaţiei la serviciile de sănătate, la calitate şi la cantitatea acestora în momentul de faţa. Având aceste date în faţă se poate face şi o prognoză din punct de vedere al asigurării unui număr optim de specialişti care să contribuie la dezvoltarea serviciilor de sănătate (4,5).

MATERIAL ŞI METODĂ

Pentru realizarea recensământului anual al farmaciilor şi farmaciştilor a fost elaborat un formular specific, cuprinzând: numele şi prenumele farmacistului, locul şi data naşterii, specializarea şi gradul profesional, titlul ştiinţific, promoţia şi facultatea unde a absolvit, locul de muncă, adresa şi numărul de telefon, tipul contractului de muncă, numărul autorizaţiei de liberă practică.

În cazul cadrelor cu pregătire medie (laboranţi) s-a utilizat un formular asemănător.

Au fost comparate datele provenite din anul 2000 şi 2001.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

În momentul de faţă sănătatea publică reprezintă una din problemele fundamentale în cadrul actual al politicii sociale a fiecărei ţări. Asigurarea sănătăţii publice se poate rezolva prin dezvoltarea tuturor componentelor lanţului din sistemul sanitar, şi în special prin dezvoltarea industriei farmaceutice.

Din fig. 1 se poate constata că farmacistul este o verigă importantă în cadrul sistemului de sănătate, el gestionând utilizarea medicamentului şi oferind soluţii pentru numeroase probleme de sănătate, cu condiţia ca el să aibă calitate, eficacitate, siguranţă, să fie accesibil şi nu în ultimul rând să fie utilizat raţional.

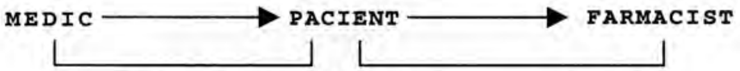


Fig. 1. Componentele lanţului sistemului sanitar

TABELUL I
Date comparative asupra farmaciilor din judeţul Iaşi în anii 2000 şi 2001

Tipul unităţii	Anul 2000	Anul 2001	Creştere (%)
Farmacii publice - TOTAL	170	187	10,00
Din care: - în municipiul Iaşi,	117	134	14,50
- în mediul rural	53	53	-
Farmacii de circuit închis (farmacii de spital)	17	17	-
Depozite de medicamente şi parafarmaceutice	30	33	10,00
Unităţi de producţie	5	4	-
Drogherii (puncte farmaceutice)	5	5	-
TOTAL UNITĂŢI FARMACEUTICE	227	246	8,37

Totalul unităţilor farmaceutice care asigură sănătatea publică la nivelul judeţului Iaşi este de 247. Dintre acestea, marea majoritate sunt profilate pe distribuţia de medicamente şi în planul asigurării medicamentelor populaţiei.

Din tabelul I se poate observa că din totalul de 247 de unităţi farmaceutice 188 sunt unităţi farmaceutice publice.

Din totalul de 188 farmacii publice care în momentul de faţă sunt în totalitate private, un număr de 135 se găsesc în municipiul Iaşi şi doar un număr de 53 în celelalte localităţi ale judeţului. Se constată deci, că la nivelul municipiului Iaşi se găseşte un număr mare de farmacii publice prin care se asigura o accesibilitate sporită la serviciile de sănătate.

O altă parte din unităţile farmaceutice sunt reprezentate de farmaciile de circuit închis (sau de spital). În judeţ se găsesc 17 astfel de unităţi. Acestea au rolul de a asigura aprovizionarea cu medicamente la nivelul intraspitalicesc.

Totalitatea medicamentelor sunt puse la dispoziţia farmaciilor de către unităţile de producţie. La nivelul judeţului Iaşi avem un număr de 3 laboratoare de producţie şi o unitate industrială (Antibiotice SA).

Următorul pas, după producţia de medicamente este reprezentat de depozite şi unităţi de distribuţie, care în anul 2000 erau în număr de 30, iar în 2001, 33 - creşterea fiind justificată de numărul în creştere de farmacii publice.

Observând situaţia din anul 2001 putem aprecia că un număr mare din farmaciile din judeţ (140) sunt farmacii mici, în care

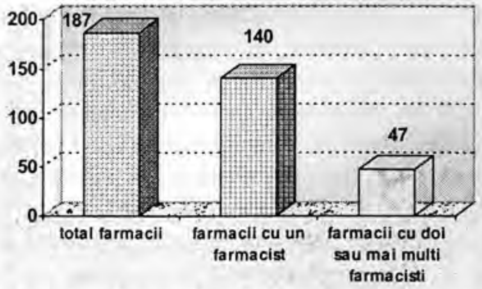


Fig. 2. Raportul dintre farmaciile mici (cu un farmacist) şi farmaciile mari

TABELUL II

Resurse umane în unităţile farmaceutice

Tipul unităţii	Farmacişti anul 2000	Farmacişti anul 2001	Creştere (%)
Farmacie publică	314	342	8,91
Farmacie de spital	47	47	-
Depozit de medicamente	50	62	24,00
Unităţi de producţie	15	11	(scădere)
Alte categorii	68	78	14,70

TABELUL III

Distribuţia farmaciştilor în funcţie de gradele profesionale şi pe unităţi farmaceutice (2001)

Tipul unităţii	Farmacistprimar	Farmacist specialist	Farmacist	Farmacist rezident	Farmacist stagiar	Total	%
Farmacie publică	123	61	140	22	6	342	69,79
Farmacie spital	30	3	3	6	5	47	9,59
Depozite medicamente	17	13	31	-	1	62	12,65
Unităţi producţie	-	6	5	-	-	11	2,24
Alte categorii	8	16	4		-	28	5,71
Total	178	99	183	28	12	490	99,98
%	**36,32**	**20,20**	**37,34**	**5,71**	**2,44**	**102,01**	

lucrează un farmacist acesta trebuind să efectueze un volum mare de muncă.

Unul dintre cele mai importante aspecte ale dezvoltării unei farmacii este un program bine conceput de management al personalului. Atmosfera naturii unice a personalului din farmacie cere ca selecţia proprie, antrenarea şi menţinerea angajaţilor să fie luată în considerare ca o prioritate de vârf dintre funcţiile managementului. Fiecare angajat reprezintă farmacia şi patronii în interacţiunea zilnică cu pacienţii, doctorii şi furnizorii. Capacitatea lor de a reflecta şi de a îndeplini obiectivele farmaciei ar putea însemna diferenţa dintre succesul financiar şi faliment.

Este surprinzător să observăm că, în ciuda importanţei acestui subiect, numeroşi manageri privesc buna administrare a personalului ca pe un lucru pentru care nu ar avea nici înclinaţie nici timp. Deficienţa în această privinţă provine, în parte, din numeroasele şi diversele responsabilităţi asumate de majoritatea managerilor farmaciilor. Dacă s-ar acorda mai mult timp managementului personalului, pe termen lung, s-ar putea elibera mai mult timp din cel pentru alte funcţii ale managementului.

Pentru anul 2001, se poate observa că din totalul farmaciştilor 36,32% este reprezentat de farmacişti primari şi 20,20% reprezintă farmacişti specialişti, restul fiind reprezentat de farmacişti, farmacişti rezidenţi şi farmacişti stagiari (farmacişti rezidenţi şi stagiari sunt în curs de pregătire), aşa cum rezultă din fig. 3 şi tabelul III.

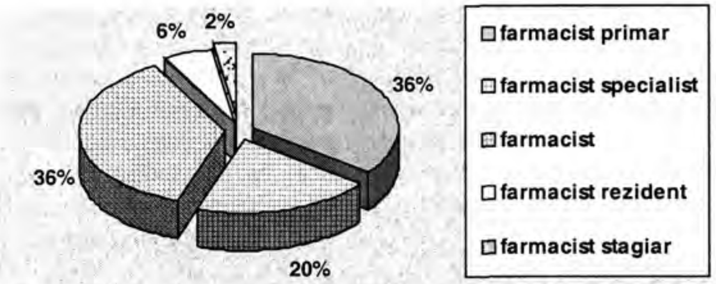


Fig. 3. Structura resurselor umane din sectorul farmaceutic – după gradul pregătirii profesionale

TABELUL IV

Dinamica resurselor umane angajate în activitatea de asistenţă cu medicamente

Unitatea farmaceutică	Anul 2000	Anul 2001	Creştere (%)
Farmacii publice	458	490	6,98
Farmacii de spital	318	346	8,80
Depozite de medicamente	297	349	17,50

TABELUL V

Resurse umane din unităţile farmaceutice, după gradele profesionale

Categoria profesională	Manageri	Primari	Specialişti	Fară grade	Total
Farmacişti	241	178	99	223	490
Asistenţi	4	144	-	202	346
Personal auxiliar	-	-	-	-	349

Cea mai mare parte a farmaciştilor (69,79%) lucrează în farmaciile publice, care în momentul de faţă sunt privatizate. Farmaciştii sunt în legătură cu producătorii sau furnizorii de medicamente, pentru a asigura produsele farmaceutice necesare, în beneficul pacientului.

Tabelul IV prezintă în dinamică situaţia resurselor umane pentru cei doi ani în care s-a făcut studiul.

Din acest tabel rezultă o creştere lentă a numărului de angajaţi din domeniul asistenţei cu medicamente, care absoarbe resurse umane cu pregătire superioară, dar şi cu pregătire medie. Marea majoritate a resurselor din domeniul asistenţei cu medicamente este concentrată în farmaciile publice.

În urma recensământului efectuat s-a constatat că în unităţile farmaceutice, în afară de personal calificat, mai lucrează şi personal cu pregătire medie, precum şi personal auxiliar (tab. V).

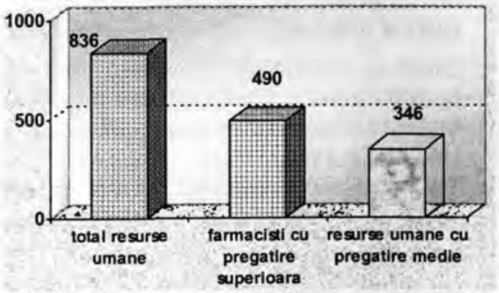


Fig. 4. Repartizarea resurselor umane implicate în serviciile farmaceutice

Astfel din cele 1185 persoane, 490 sunt farmacişti de diferite grade, 346 cadre cu pregătire medie (asistente de farmacie, laboranţi) şi 349 reprezintă personalul auxiliar, ceea ce înseamnă că ponderea principală o au cadrele cu pregătire de specialitate pentru asistenţa cu medicamente a publicului.

Analizând personalului implicat direct în asigurarea serviciilor farmaceutice, s-a constatat că din cele 836 persoane, 490 sunt farmacişti (deci cadre cu o pregătire superioară) şi 346 sunt cadre cu pregătire medie (asistenţi, laboranţi) (fig. 4).

În ceea ce priveşte repartizarea pe sexe a farmaciştilor, se constată că în domeniul farmaceutic lucrează în mare majoritate femei, astfel dintre cei 239 farmacişti-manageri, doar 17 sunt bărbaţi, restul de 222 fiind reprezentat de femei.

CONCLUZII

Datele obţinute în urma recensământului efectuat la sfârşitul anului 2001 sunt comparate cu cele din anul 2000. La o populaţie de 836751 locuitori ai judeţului Iaşi sunt 246 de unităţi farmaceutice în anul 2001, în comparaţie cu 227 din anul precedent, deci putem nota o creştere de 8,37%.

În cele 246 unităţi farmaceutice sunt angajaţi un număr de 490 farmacişti şi 346 cadre cu pregătire medie, deci un farmacist revine la 1707,65 locuitori, iar un asistent de farmacie revine la 2418,35 locuitori.

Serviciile de asistenţă cu medicamente sunt în mare măsură asigurate de farmaciile publice. Din totalul de 247 unităţi farmaceutice, 76,11% (adică 188) sunt farmacii publice. Se mai poate constata o pondere foarte mare (75%) reprezentată de farmacii mici.

Din cei 490 de farmacişti 36,32% sunt farmacişti primari, 20,20% sunt farmacişti specialişti, iar 37,34% sunt farmacişti fără grade profesionale.

Comparativ cu datele obţinute în urma recensământului efectuat în anul 2000, se constată o creştere a numărului unităţilor farmaceutice, a numărului de farmacişti, precum şi a numărului de cadre cu pregătire medie.

Ţinând cont că în decurs de un an numărul unităţilor farmaceutice din judeţul Iaşi a crescut cu 11,5%, fapt ce demonstrează dinamismul şi concurenţa tot mai mare existentă pe piaţa de servicii farmaceutice, se poate aprecia că managementul resurselor umane va ocupa un loc din ce în ce mai important în asistenţa cu medicamente.

Colegiul Farmaciştilor din judeţul Iaşi se va ocupa în continuare de recensământul farmaciilor şi a farmaciştilor din această zonă, astfel încât să se poată cunoaşte necesarul de resurse umane pentru ca asistenţa cu medicamente să se desfăşoare la nivel de excelenţă.

BIBLIOGRAFIE

1. Carata A. *Management, marketing şi legislaţie farmaceutică*. Bucureşti: Sirius, 1994, 46-60.
2. Duda R. *Sănătate publică şi management*. Iaşi: Moldotip, 1996, 86-98.
3. Richard J. *Community pharmacy economics and management*. Rem. Phar. Sci., Mack Publ Comp, 1995, 1913-1930.
4. Vlădescu C. *Managementul serviciilor de sănătate*, Bucureşti: Expert, 2000, 9-20.
5. Voitcu M. *Elemente de management şi marketing farmaceutic*. Iaşi: Cermi, 1999, 98-110.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 1

INSUFICIENŢA RENALĂ ACUTĂ LA NOU-NĂSCUT CAZ CLINIC

O. Brumariu, Mihaela Munteanu, Florentina Cucer
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a IV-a Pediatrie

ACUTE RENAL FAILURE IN NEWBORN. CASE PRESENTATION (Abstract): Acute renal failure in newborn occurs in 6-8%. Using a systematic approach, physicians can determine the cause of acute renal failure in most patients. Renal cortical necrosis is an uncommon cause of acute renal failure, secondary to perinatal asphyxia or severe anemia. We report our first experience in peritoneal dialysis for a newborn with renal injury due to severe bleeding through the umbilical cord. **Key words**: ACUTE RENAL FAILURE, NEWBORN, PERITONEAL DIALYSIS

Frecvenţa insuficienţei renale acute (IRA) la nou- născut este estimată între 6 şi 8% (1). Necroza corticală renală şi necroza medulară renală sunt afecţiuni rare, adesea fatale (2). Leziunile sunt determinate de scăderea fluxului sanguin şi de scăderea perfuziei parenchimului renal, în absenţa trombozei vasculare majore.

Necroza corticală şi medulară pot apărea concomitent sau pot evolua individual, la pacienţi de toate vârstele, indiferent de sex.

Diagnosticul se suspicionează pe date clinice şi necesită confirmare morfologică.

Leziunile de necroză pot fi primitive sau pot surveni ca şi complicaţii ale altor boli, fiind localizate unilateral sau bilateral. La nou-născut necroza corticală poate apărea secundar asfixiei perinatale sau anemiei severe.

PREZENTAREA CAZULUI

Nou-născutul, de sex masculin, a fost internat în Spitalul Clinic de Urgenţe pentru Copii din Iaşi la vârsta de 3 zile, pentru edeme generalizate, oligurie, hematurie macroscopică.

Din anamneză reţinem că este al doilea copil al unui cuplu tânăr (mama - 30 ani, aparent sănătoasă, tatăl - 30 ani, aparent sănătos), produs al unei sarcini urmărite corect, cu evoluţie fiziologică. Prezentaţia pelvină a impus operaţia cezariană, efectuată la termen (40 săptămâni) la o maternitate din provincie. Nou-născutul, cu o greutate de 3900 g şi o talie de 51 cm, a fost evaluat cu scorul Apgar 9 la 1 minut, având o adaptare bună la viaţa extrauterină. La 10 ore de viaţă, nou-născutul a prezentat o sângerare masivă la nivelul cordonului ombilical, urmată de stop cardio-respirator resuscitat medicamentos şi prin manevre de resuscitare (ventilaţie pe mască şi masaj cardiac extern).

Pacientul a fost transferat la Maternitatea „Cuza-Vodă” din Iaşi la 18 ore de la naştere. La internare s-a notat: alterarea stării generale, paloare marcată, cianoză perioronazală, extremităţi reci, timp de recolorare capilară 12 sec, puls periferic filiform, anurie, hipotonie generalizată, motilitate activă diminuată. Diagnosticul clinico-anamnestic a fost: *1) Şoc hemora-*

TABELUL I

Dinamica parametrilor biologici pe parcursul spitalizării la maternitate

Parametri	8/08/2002	9/08/2002	10/08/2002
Hemoglobina	6,8g/dl	11,4g/dl	10g/dl
Hematocrit	24,3%	38,4%	32%
Reticulocite	2,4%	-	-
Trombocite	150 000/mm^3	-	-
Timp Quick	16sec	41sec	45sec
Timp de sângerare	1min30sec	-	-
PTTK	41sec	21sec	-
Uree	50mg%	67,4mg%	127mg%
Creatinină	2,9mg%	1,8mg%	3,1mg%
TGP	-	1316UI/L	927UI/L
TGO	-	2550UI/L	2220UI/L

gic prin sângerare la nivelul cordonului ombilical; 2) Nou-născut normoponderal.

Etiologia şocului fiind stabilită anamnestic, investigaţiile paraclinice au fost orientate spre stabilirea impactului asupra diferitelor organe şi sisteme (tab. I).

Ecografia renală a evidenţiat: rinichi măriţi de volum, hiperreflectogeni cu limita cortico-sinusală dificil de apreciat ecografic.

Ecografia transfontanelară a relevat: dilatare medie a coarnelor posterioare ale ventriculilor cerebrali, cu conţinut omogen, hiperreflectogen.

Datele prezentate anterior au permis stabilirea diagnosticului pozitiv: *1. Şoc hemoragic prin sângerarea cordonului ombilical; 2. Sindrom de disfuncţie organică multiplă* (insuficienţă renală acută, insuficienţă hepatică); *3. Hemoragie meningocerebrală.*

Tratamentul a constat în administrarea de masă eritrocitară izogrup-izoRh (s-au administrat 4 transfuzii de câte 10ml/kg), albumină umană 20% 1g/kg/zi, ser glucozat10% şi electroliţi (60ml/kg/zi), bicarbonat de sodiu pentru corecţia acidozei metabolice, furosemid 2mg/kg/zi, dopamină 3mg/kg/min cu scopul menţinerii fluxului sanguin renal şi de forţare a diurezei, vitamina K şi etamsilat. Sub terapie s-a obţinut diureză la 36 ore de viaţă, în cantitate mică (2ml/h), urina având aspect hematuric. Introducerea dopaminei a determinat creşterea cantităţii de urină la 110ml/zi în a treia zi de viaţă, dar cu menţinerea aspectului hematuric. Ulterior însă s-a reinstalat anuria şi retenţia azotată s-a accentuat, motiv pentru care pacientul a fost transferat la Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii „Sf. Maria", în vederea epurării extrarenale.

Vârsta de 4 zile a impus dializa peritoneală pe cateter Tenchkoff, montat în Clinica de Chirurgie Pediatrică, iar pacientul a fost spitalizat timp de 9 zile în secţia ATI Chirurgie, deoarece se afla în stare critică şi necesita suport respirator, reechilibrare hematologică, nutriţie parenterală, antibioterapie, planul terapeutic fiind stabilit în echipă (nefrolog, anestezist). Dializa peritoneală a fost iniţiată cu cantităţi mici de dializat (10ml/schimb) în schimburi de câte 45 minute, cu un total de 24 schimburi/zi, concentraţia glucozei în dializat fiind de 1,36g%. Volumul schimburilor a fost crescut progresiv până la valoarea de 50ml/schimb, prin tatonarea toleranţei. Sub dializă, diureza s-a reluat (aproximativ 200ml/zi), iar starea generală a pacientului s-a îmbunătăţit considerabil, permiţând alimentaţia orală cu lapte de mamă. S-a consemnat şi ameliorarea progresivă, până la normalizare, a probelor funcţionale hepatice La acel moment pacientul a fost transferat în Clinica IV Pediatrie - compartimentul Nefrologie Pediatrică, unde s-a continuat dializa peritoneală şi monitorizarea funcţionalităţii renale (tab. II).

TABELUL II

Dinamica parametrilor de funcţionalitate renală

Parametri	19.08	23.08	26.08	03.09	13.09	01.10	07.10	05.11	29.12
Uree	0,75	0,45	0,66	0,70	0,71	0,46	0,32	0,25	0,50
creatinină	4,43	4,12	3,85	2,57	2,08	1,58	1,50	1,30	1,01

Se observă scăderea constantă a valorilor creatininei serice pe parcursul a 10 săptămâni de dializă peritoneală. După 8 săptamâni de dializă a fost necesară dezobstrucţia chirurgicală a cateterului, din cauza disfuncţionalităţii mecanice prin angajarea epiplonului în lumen. Aceeaşi problemă a survenit după 12 săptămâni, fiind necesară o nouă intervenţie chirurgicală.

Pe parcursul celor trei luni de urmărire s-au analizat: indicii antropometrici, tensiunea arterială, diureza, dezvoltarea neurologică, parametrii hematologici (hemograma, reticulocitele, fierul seric, feritina), metabolismul fosfo-calcic (calcemia, fosforemia şi fosfataza alcalină), glicemia, proteinemia, ecografia transfontanelară şi renală.

S-a remarcat o curbă ponderală continuu ascendentă, la vârsta de 3 luni pacientul având o greutate de 6200g (IP=0,90) şi o talie de 63 cm (IN=0,95). Alimentaţia a fost mixtă în primele 2 luni de viaţă, folosind un preparat de lapte adaptat, cu un conţinut proteic de 1,7g%. Ulterior sugarul a fost alimentat artificial cu Bebelac, 1000ml/zi. După vârsta de 2 luni a primit constant 50ml suc de fructe.

Tensiunea arterială s-a menţinut în limite corespunzătoare taliei. Diureza a fost normală. Dezvoltarea neurologică a fost corespunzătoare vârstei; la trei luni sugarul ţine capul, zâmbeşte şi gângureşte.

Din analiza parametrilor hematologici, s-a remarcat o scădere progresivă a fierului seric până la limita inferioară a normalului, ceea ce a impus administrarea fierului sub forma unui preparat oral (Fier Hausmann, 2mg/kg/zi). S-au administrat vitamine (Sana-Sol 2ml/zi) şi acid folic 1mg/zi.

Calcemia şi fosforemia s-au menţinut în limite normale prin administrarea zilnică de calciu carbonic (1g/zi) şi prin administrarea injectabilă a 100 000 UI vit. D3 la vârsta de 2 luni.

Proteinemia a înregistrat o scădere sub limita inferioară a normalului după 10 săptămâni de dializă peritoneală (52,3g/l), explicată prin pierderile de la nivelul peritoneului. Acest lucru a impus un supliment proteo-caloric în diată.

Examenul ecografic (cerebral şi renal) a fost normal.

DISCUŢII

Insuficienţa renală acută (IRA) apare la aproximativ 5% din pacienţii spitalizaţi (2). Etiologic, IRA poate fi de cauză prerenală, intrinsecă sau postrenală. Majoritatea pacienţilor de vârstă pediatrică dezvoltă IRA de cauză prerenală sau necroză tubulară acută (un tip de IRA intrinsecă, determinată de ischemie sau toxine). Anamneza amănunţită şi examenul clinic complet, testele sanguine şi urinare, precum şi evaluarea imagistică permit stabilirea diagnosticului şi precizarea etiologiei IRA. Aproximativ 0,5% din pacienţii cu IRA necesită dializă, impusă de necesitatea menţinerii echilibrului hemodinamic, corecţiei tulburărilor electrolitice sau asigurării unui aport nutriţional corespunzător (2).

Cazul prezentat a pus iniţial problema diagnosticului diferenţial între IRA prerenală determinată de hipovolemia secundară hemoragiei masive şi IRA intrinsecă.

TABELUL III
Elemente de diferenţiere între necroza corticală şi necroza tubulară renală
(după Novello,1997)

Parametri clinico-imagistici	Necroza corticală renală	Necroza tubulară renală
Anurie	Frecventă	Neobişnuită
Durata oliguriei	Persistentă	Tranzitorie
Hematurie	Frecventă	Rară
Calcificări în aria renală	Evidente în săptămâni	Absente

Evoluţia clinică şi a parametrilor de laborator după restabilirea echilibrului volemic ne-a permis să afirmăm cauza intrinsecă a IRA. Următoarea etapă a fost diferenţierea tipului leziunii renale. Necroza corticală renală trebuie diferenţiată de necroza tubulară renală. Diferenţele clinice sunt nesemnificative (tab. III). Diferenţierea impune adesea puncţie biopsie renală. Evoluţia pacientului prezentat ne-a îndreptăţit să suspicionăm necroza corticală renală, dar ne lipseşte argumentul morfologic.

Cazul prezentat este cel mai mic pacient dializat în Unitatea de Dializă a Clinicii a IV-a Pediatrie, ridicând probleme tehnice şi de adaptare a terapiei adjuvante, în vederea menţinerii dezvoltării staturo-ponderale normale şi a prevenirii instalării anemiei sau osteodistrofiei renale.

Complicaţiile dializei peritoneale includ: peritonita, infecţia la orificiul extern de inserţie a cateterului, scurgeri de lichid , obstrucţie de cateter, hernii, perforaţie intestinală prin eroziuni cauzate de vârful cateterului. Pacientul prezentat a pus probleme de obstrucţie a cateterului, ceea ce a impus două intervenţii chirurgicale.

Într-o retrospectivă a dializei la nou-născut, Matthews et al. au demonstrat în 1990 eficacitatea dializei peritoneale (3). Rapoartele au evidenţiat că prognosticul pe termen lung este mai bun în cazul afectării renale izolate comparativ cu afectările organice multiple. Rata mortalităţii sugarilor ce efectuează dializă peritoneală variază între 10 şi 35% (4). Pacienţii anurici sau oligurici au o rată de mortalitate mai mare (64%) faţă de pacienţii cu diureză pastrată (20%). La un număr mic de pacienţi cu necroză corticală renală s-a raportat reluarea funcţiei renale normale după 5 luni, ceea ce demonstrează că durata dializei nu trebuie limitată în mod arbitrar (1).

Deşi la momentul prezentării pacientul nostru menţine o rată scăzută a filtrării glomerulare (clearance de creatinină-39ml/min/1,73m^2), este dificil de apreciat dacă va rămîne în program de dializă cronică sau se va recupera integral.

CONCLUZII

IRA la nou-născut poate fi tratată cu succes prin dializă peritoneală, în ciuda dificultăţilor tehnice şi a complicaţiilor posibile.

Necroza corticală renală este o complicaţie gravă a şocului hemoragic la nou-născut, având un prognostic rezervat.

BIBLIOGRAFIE

1. Agrawal M, Swartz R. Acute Renal Failure. *Am Fam Phys* 2000 ; 61 (7) :
2. Bernstein J, Novello AC. Renal Cortical and Medullary Necrosis. In : Barrat MT, Avner ED, Harmon WE eds. *Pediatric Nephrology.* 4th ed. Pennsylvania : Williams&Wilkins, 1999, 567-634.
3. Matthews D, West K, Frederick J. Peritoneal Dialysis in the first 60 days of life. *J Ped Surg* 1990 ; 25 : 110-116.
4. Rainey K.E., Di Geronimo R., Pascual-Barratt J.-Successful Long-Term Therapy by Peritoneal Dialysis in a VLBW Infant with Renal Failure Secondary to Feto-Fetal Transfusion Syndrome. *Pediatrics* 2000 ; 106 (4) : 45-51.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC ÎNTR-UN CAZ RAR DE HEMATOM CRONIC EXPANSIV

L. Şorodoc[1], Victoriţa Laba[1], C. Moroşanu[2], Doina Rădulescu[3], Beatrice Varvara[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica Medicală, Spitalul Clinic de Urgenţe Iaşi
2 Clinica Chirurgie generală, Spitalul Clinic de Urgenţe Iaşi
3 Disciplina de Morfopatologie

A CASE OF CHRONIC EXPANDING HEMATOMA: DIAGNOSIS PROBLEMS (Abstract) : We present a case of chronic expanding hematoma occurring in the right medial thigh. The patient was an 86 years-old woman who had this mass with slowly growth 3 years before. Ultrasonography showed a multilocular cyst and computed tomography an image of heterogeneous mass with capsule formation. A diagnose was unable to perform through both methods, which was confirmed by histopathological exam after successful surgical treatment. Microscopically, a fibrous pseudocapsule and in the central cavities blood clot, fibrin and necrotic debris were described. **Key words** : HEMATOMA, CHRONIC EXPANDING HEMATOMA, ANCIENT HEMATOMA, SOFT TISSUE MASS

Hematomul cronic expansiv de ţesuturi moi este o entitate foarte rară, definită de Reid şi colab. în 1980 (1), caracterizată de evoluţia în timp de minim o lună şi creşterea progresivă în dimensiuni a hematomului iniţial. Diagnosticul este adesea dificil şi datorită evoluţiei lente, uşor de confundat cu tumorile maligne.

Prezentăm cazul unei paciente de 86 de ani din Iaşi, agricultoare, internată în Clinica Medicală a Spitalului de Urgenţe în iunie 2003 pentru valori tensionale mari, simptomatice, sindrom anemic cronic şi prezenţa unei formaţiuni localizate inghinal drept şi la nivelul 1/3 antero-superioare şi interne a coapsei drepte. Pacienta, fără antecedente heredo-colaterale semnificative, are ca antecedente personale patologice următoarele afecţiuni: 1952 – apendicectomie, 1964 – tuberculoză pulmonară, 1998 – hipertensiune arterială esenţială (valoare maximă 230/100 mmHg). Din istoric reţinem apariţia în urmă cu aproximativ 3 ani a unei formaţiuni, iniţial cu localizare la nivel inghinal drept şi ulterior creştere lentă în dimensiuni. După efectuarea unor explorări în ambulatoriu (radiografia şi ecografia coapsei drepte) s-a suspicionat diagnosticul de chist hidatic gigant, cu localizare atipică, fiind dirijată spre serviciul de chirurgie. În cadrul evaluării preoperatorii, prezenţa anemiei cronice, de cauză neelucidată şi valorile tensionale crescute au impus transferul temporar în clinica de medicină internă.

Examenul clinic de bilanţ iniţial evidenţiază constituţia astenică, mucoase palide, cifoză dorsală, suflu holosistolic grad 4/6 în focarul mitralei, cu discretă iradiere axilară, TA = 200/90 mmHg şi prezenţa unei formaţiuni localizată inghinal drept şi la nivelul 1/3 antero-superioare şi interne a coapsei drepte, ovoidă, bine delimitată cu diametrul de aproximativ 15 cm, de consistenţă fermă, nedureroasă şi relativ fixă la planurile profunde (fig.1). Hemo-

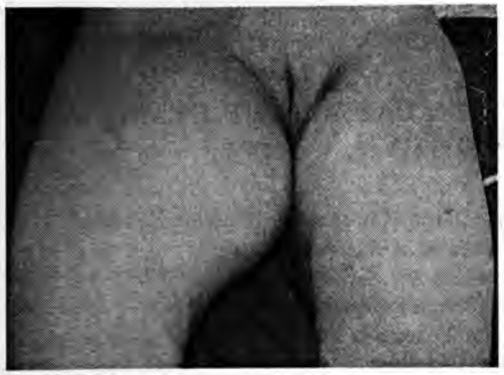


Fig.1. Inspecţia regiunii coapsei. Dimensiunile mari, creşterea lentă, nedureroasă, aderenţa la planurile profunde, au argumentat suspiciunea de proces neoplazic de părţi moi

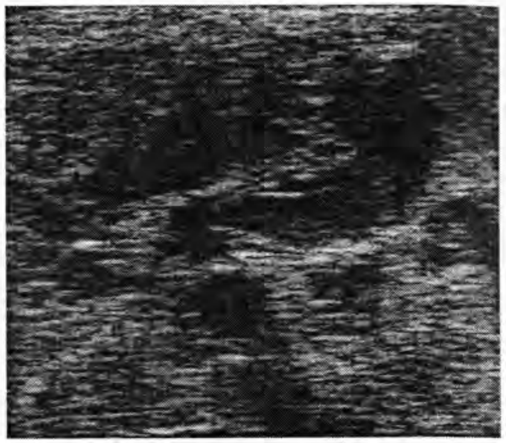


Fig. 2. Imagine ecografică - aspect de chist multilocular

leucograma confirmă prezenţa unei anemii hipocrome, normocitare regenerative uşoare.

Ecografia de coapsă dreaptă descrie o formaţiune tumorală de 11/10,5/14 cm relativ bine delimitată, cu structură mixtă, hipo şi hiperecogenă, cu septuri fine şi groase în interior (fig. 2), situată pe faţa internă a coapsei drepte în vecinătatea vaselor femurale pe care le dislocă lateral dreapta şi este în contact cu acestea ; absenţa adenopatiilor inghinale drepte.

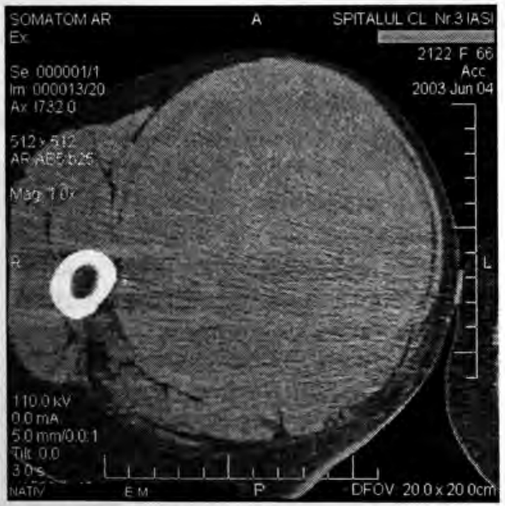


Fig. 3. Imagine CT - masă omogenă delimitată de o capsulă fibroasă

Computer tomografia nativă arată o neoformaţie cu densitate omogenă şi dimensiuni foarte mari 14/14 cm, bine delimitată (fig. 3), localizată inghinal şi la nivelul treimii antero-superioare şi interne a coapsei drepte. Neoformaţia pare a avea o membrană proprie şi exercită efect compresiv asupra structurilor vecine.

Explorările paraclinice efectuate orientează diagnosticul spre un posibil proces neoplazic de părţi moi şi se ia decizia extirpării chirurgicale a formaţiunii, după echilibrarea valorilor tensionale şi a anemiei, considerată de etiologie carenţială şi în contextul afecţiunii cronice neoplazice.

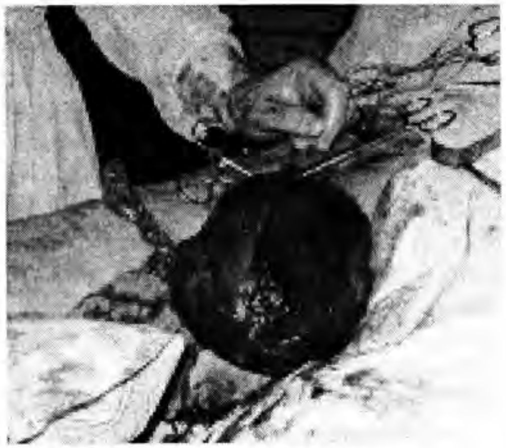


Fig. 4. Aspectul intraoperator

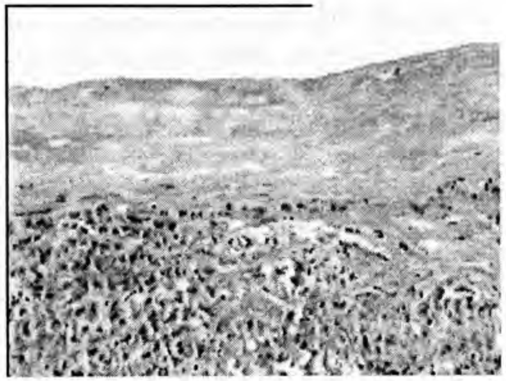


Fig. 5. Peretele extern al hematomului format din ţesut conjunctivo-hialin hipocelularizat (HE x10)

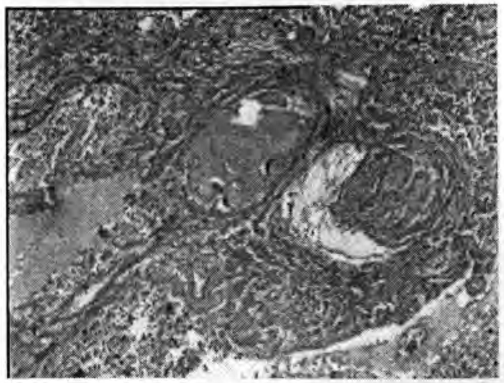


Fig. 6. Zona centrală a hematomului - fibrină, microcheaguri, detritusuri necrotice (HE x20)

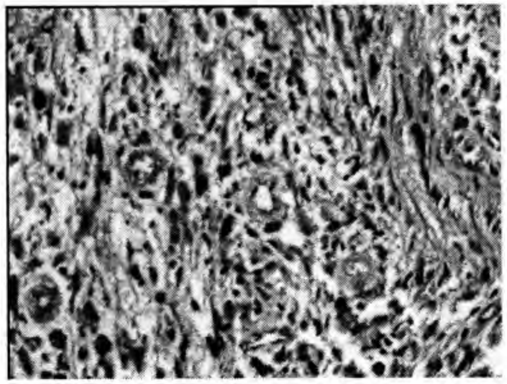


Fig. 7. Peretele hematomului - ţesut de granulaţie matur cu numeroase siderofage (HE x20)

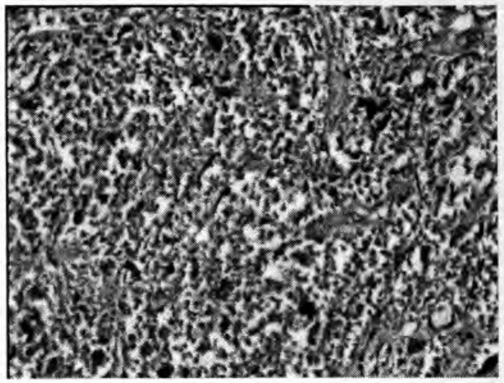


Fig. 8. Axul central al hematomului - hematii integre (HE x20)

Protocolul operator descrie o formaţiune voluminoasă de aprox. 18/12 cm pe faţa antero-internă a coapsei drepte, în contact strâns cu arcada crurală. S-a practicat o incizie la nivelul fosei iliace drepte, cu abord retroperitoneal pentru controlul vaselor iliace comune. Urmează încărcarea arterei şi venei iliace comune pe tourniqueturi apoi incizie pe faţa antero-internă a coapsei în axul mare al formaţiunii depăşind-o proximal şi distal cu aprox. 4-5 cm şi incizia fasciei. Subfascial se evidenţiază formaţiunea (fig. 4), bine încapsulată, ce împinge vasele femurale extern. S-au izolat vasele femurale pe întreaga distanţă ce vine în contact cu tumora şi s-au ligaturat pediculii vasculari ai tumorii, cu excizia acesteia în totalitate cu tot cu capsula proprie.

Examenul histopatologic arată că formaţiunea a fost delimitată de ţesuturile din jur prin ţesut conjunctivo-hialin hipocelularizat (fig. 5) şi ţesut de granulaţie matur cu numeroase siderofage (fig. 7). Zona centrală conţine fibrină, cheaguri sanguine, detritusuri necrotice (fig. 6), numeroase hematii integre (fig. 8) şi este înconjurată de ţesut conjunctivo-vascular tânăr cu numeroase capilare şi celule inflamatorii. Aspectele histologice pledează pentru un hematom cronic.

DISCUŢII

În literatură au fost descrise aproximativ 45 de cazuri de hematom cronic expansiv cu localizări diverse (ţesuturi moi, creier, plămâni, rinichi), predominând însă la nivelul membrelor inferioare (2,3,4,5). Cazul descris este singurul la care s-a evidenţiat prezenţa sindromului anemic indus de creşterea până la dimensiuni gigante a hematomului cronic de părţi moi, fapt susţinut de ameliorarea lent progresivă a valorilor eritrocitare şi a hematocritului în perioada postoperatorie, fără tratament marţial.

Sunt evidenţe care sugerează că un rol important în producerea acestor leziuni îl au antecedentele traumatice sau chirurgicale, în acelaşi timp fiind citate şi cazuri fără istoric de acest fel (6). Perioada clinică latentă raportată a variat între 1 lună şi 57 de ani (4,7).

Mecanismul responsabil se pare că este efectul iritant al sângelui şi produşilor de degradare care conduc la exudate şi sângerări repetate din capilarele aflate în constituţia ţesutului de granulaţie din peretele hematomului (8).

Metodele de diagnostic neinvaziv deşi aduc date utile în completarea suspiciunii clinice, sunt lipsite de o specificitate acceptabilă. Astfel, computer tomografia relevă o formaţiune heterogenă/omogenă cu prezenţa de obicei a unei capsule fibroase parţial calcificate iar ecografia arată imagine de chist multilocular, aspecte constatate şi în cazul pacientului nostru (2,9). Rezonanţa magnetică nucleară este un mijloc de diagnostic cu o sensibilitate crescută, ea arătând un mozaic de semnale de intensitate diferită emise de sângele proaspăt şi componentele sanguine alterate. Cu toate acestea trebuie reţinut că ecografia, CT şi RMN nu oferă preoperator date suficiente pentru diagnosticul diferenţial dintre hematomul cronic expansiv şi neoplasmele ţesuturilor moi.

Tratamentul pentru aceste leziuni este excizia completă, deoarece aspiraţia fluidului sau excizia incompletă pot conduce la erori de diagnostic sau recurenţă.

Hematomul cronic expansiv rămâne o afecţiune rară care trebuie însă luată în discuţie în diagnosticul diferenţial al neoplaziilor, în special când există istoric de traumatisme sau intervenţii chirurgicale.

BIBLIOGRAFIE

1. Reid JD, Kommareddi S, Lankerani M, Park MC. Chronic expanding hematomas. A clinicopathologic entity. *JAMA* 1980; 244 (21): 2441-2442.
2. Okada K, Sugiyama T, Kato H, Tani T. Chronic expanding hematoma mimicking soft tissue neoplasm. *J Clin Oncol* 2001; 19 (11): 2971-2972.
3. Lewis VL, Johnson PE. Chronic expanding hematoma. *Plast Reconstr Surg* 1987; 79: 465-467.
4. Nakano M, Kondoh T, Igarashi J, Kadowaki A, Arai E. A case of chronic expanding hematoma in the tensor fascia lata. *Dermatol Online J* 2001; 7 (2): 6.
5. Kurokawa M, Muneuchi I, Fu Ichiryu, Tanaka K., Two cases of a chronic expanding hematoma in the head and neck of infant. *Nippon Keiseigeka Gakkai Kaishi* 1999; 19: 583-587.
6. Hirai S, Hamanaka Y, Mitsui N et. al. Chronic expanding hematoma in the pericardial cavity after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1629-1631.
7. Mentzel T, Goodlad JR, Smith MA, Fletcher CD. Ancient hematoma: a unifying concept for a post-traumatic lesion mimicking an aggressive soft tissue neoplasm. *Mod Pathol* 1997; 10 (4): 334-340.
8. Labadie EL, Glover D. Physiopathogenesis of subdural hematomas: I. Histological and biochemical comparisons of subcutaneous hematoma in rats with subdural hematoma in man. *J Neurosurg* 1976; 45: 382-392.
9. Aoki T, Nakata H, Watanabe H, Maeda H, Toyonaga T, Hashimoto H, Nakamura T. The radiological findings in chronic expanding hematoma. *Skeletal Radiol* 1999; 28: 396-401.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 1

LAMIVUDINA ŞI α-INTERFERONUL ÎN TRATAMENTUL UNEI FORME SEVERE DE HEPATITĂ ACUTĂ CU VIRUS B CAZ CLINIC

Carmen Manciuc, A. Vâţă, Carmen Dorobăţ, Roxana Scurtu, Cristina Petrovici, V. Luca
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicina
Clinica de Boli Infecţioase

LAMIVUDINE AND αIFN TREATMENT OF A SEVERE CASE O ACUTE HEPATITIS B (Abstract): In order to enhance the viral clearance we used a combined antiviral therapy in an 18 years old patient, hospitalized in the Infectious Diseases Hospital - Iaşi, in June 2002. The evolution under standard therapy was unsatisfactory, with the aggravation of the icteric syndrome and a constant citolytic syndrome. At this point we used the combination of Lamivudine (Zeffix) 100 mg/24h + αIFN 3 milUI X 3/week for the duration of 8 weeks. The improvement in both clinical and biochemical condition of the patient was obvious. At the end of the treatment (8 weeks) none of the signs or symptoms were present, the patient became AgHBs negative, AgHBe negative and anti-HBe positive. The combined antiviral therapy was useful (with the clearance of the HBs antigen) in a severe case of acute hepatitis B. **Key words**: ACUTE HEPATITIS B, LAMIVUDINE, THERAPY

Prezentăm cazul bolnavului S.C., de 18 ani, din Iaşi, elev, fără antecedente heredocolaterale deosebite, internat în Clinica de Boli Infecţioase - Iaşi în perioada 23.06 - 1.08.2002.

Din antecedentele personale reţinem lipsa hepatitei acute epidemice (cu virus A) şi efectuarea (împreună cu alţi 3 colegi) a unui tatuaj la nivelul braţului drept, în condiţii de igienă precară, în urmă cu 30 de zile.

Debutul suferinţei a fost insidios, cu 4 zile anterior internării, prin instalarea unei astenii fizice şi psihice importante, somnolenţă diurnă, inapetenţă, greţuri şi vărsături, dureri abdominale. După aproximativ 24 de ore pacientul remarcă apariţia urinilor hipercrome, a unor dureri persistente la nivel epigastric şi al hipocondrului drept. Instalarea treptată a icterului scleral şi apoi tegumentar determină adresarea la medic.

La internare, starea generală era relativ bună, pacientul afebril, icterul sclero-tegumentar fiind evident, nepruriginos. La nivelul braţului drept s-a remarcat tatuajul, fără aspecte inflamatorii, cu dimensiuni de 10/10 cm, în culori vii, reprezentând un simbol asiatic. Examenul fizic pune în evidenţă un abdomen suplu, depresibil, mobil cu respiraţia uşor sensibil în epigastru şi hipocondrul drept. Ficatul, global mărit cu marginea inferioară la 3 cm sub rebord, pe linia medio-claviculară, cu consistenţă elastică şi marginea rotunjită. Splina cu dimensiuni în limite normale; lojele renale nedureroase, urina hipercromă, în cantitate normală. Din punct de vedere al sistemului nervos se remarcă o uşoară lentoare în exprimare şi o diminuare a atenţiei.

Datele clinice şi epidemiologice orientează diagnosticul spre o hepatită acută virală, fără a putea preciza etiologia acesteia.

Primele măsuri terapeutice au vizat izolarea bolnavului, impunerea repausului la pat, a unui regim igieno-dietetic, administrarea de hepatoprotectoare (Hepaton), vitamine (Eurovita, vitamina C_{200}) şi simptomatice (combaterea senzaţiei de greaţă şi a durerilor abdominale).

Primele date paraclinice au arătat o uşoară leucopenie (GA - 5700/mm^3, PMN-70%, L-21%, M-7%), un VSH în limite normale. ALAT 550 UI şi bilirubina totală de 72 mg%$_0$ confirmă suferinţa hepatocitară. Se remarcă prezenţa bilirubinei şi urobilinogenului în cantităţi crescute în urină. Se recoltează probe serologice pentru clarificarea etiologiei. Ecografia abdominală evidenţiază un ficat moderat mărit, hiperecogen difuz, o veziculă biliară dilatată, fără calculi, o venă portă cu diametru de 17,5 mm şi o splină uşor mărită (163 mm)

În următoarele zile, evoluţia pacientului este nefavorabilă, cu intensificarea icterului sclero-tegumentar, persistenţa durerilor în etajul abdominal superior şi a simptomelor nervoase, apariţia unor sângerări discrete la periajul dinţilor. La 7 zile de la internare se confirmă diagnosticul de hepatită acută cu virus B (IgM - VHA negativi, IgM-HBc pozitiv, AgHBs pozitiv).

Reevaluarea paraclinică a pacientului relevă menţinerea citolizei hepatocitare (ALAT - 500 UI), creşterea bilirubinei serice (175 mg%$_0$), un timp Quick de 40% cu un număr de trombocite normal, scăderea albuminei serice (33g/l) cu creşterea γ-globulinelor (23g/l), o uşoară hiperglicemie (147 mg%), acelaşi aspect al sumarului de urină.

În această situaţie s-a recurs, pe lângă tratamentul clasic şi perfuzii cu glucoză hipertonă la introducerea Lamivudinei (100 mg/zi) şi a α-IFN (3 milioane UI X 3/săptămînă).

Ameliorarea clinică sub terapia antivirală a fost rapidă şi evidentă, cu dispariţia sindromului hemoragipar, dispariţia asteniei marcate, revenirea apetitului şi diminuarea treptată a icterului.

Din punct de vedere biochimic, se înregistrează declinul bilirubinei serice după 2 zile de terapie, transaminazele menţinându-se la acelaşi nivel pentru încă 10 zile. (fig. 1, 2) Timpul de protrombină se menţine scăzut încă 14 zile, cu revenirea treptată la normal

Normalizarea bilirubinei şi a transaminazelor s-a obţinut în a 51-a zi de boală şi a 40-a de tratament anti-viral, marcând vindecarea clinică a bolii.

În a 61 zi de boală (50-a zi de tratament antiviral) reevaluarea serologică a pacientului a evidenţiat dispariţia AgHBs, a AgHBe şi apariţia anticorpilor anti-HBe, confirmând încetarea replicării virale şi o posibilă vindecare virusologică a pacientului. Tratamentul antiviral a fost bine suportat, fără a înregistra efecte secundare. S-a remarcat o uşoară agravare a leucopeniei iniţiale (3400/mm^3) cu o discretă neutropenie (43%), dar care a retrocedat spontan dupa o săptămână.

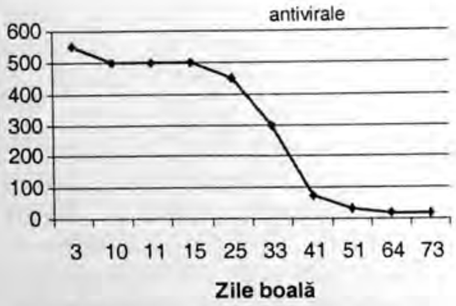


Fig. 1. Evoluţia transaminazelor serice

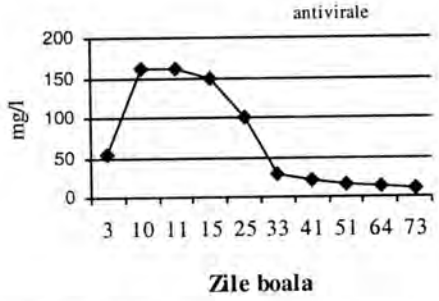


Fig. 2. Evoluţia bilirubinei serice totale

DISCUŢII

Tratamentul etiologic antiviral (interferoni, analogi nucleozidici) este utilizat cu succes în hepatita cronică B (1,2,3). În hepatita acută terapia antivirală este în curs de evaluare (4). Rezultate promiţătoare s-au obţinut în tratamentul acutizărilor formelor cronice de hepatită B, pre- şi post transplant hepatic (8), în infecţiile cu VHB a pacienţilor imunocompromişi, cu transplant de organe (6), cu manifestări vasculitice sistemice severe (7,8).

În cazul de mai sus, datele clinice (sindrom dispeptic, icteric, hemoragipar şi nervos intens) şi paraclinice (TQ, hiposerinemie, citoliză) indicau o evoluţie severă spre insuficienţă hepatică acută. Introducerea tratamentului antiviral cu α-IFN - o puternică citokină cu acţiuni complexe antivirale, imunomodulatoare şi antiproliferative, în asociere cu Lamivudina - un analog nucleozidic al timidinei, potent inhibitor al replicării VHB, cu o bună biodisponibilitate după administrare orală, a reuşit stoparea evoluţiei nefavorabile a pacientului şi stoparea replicării virale (anticorpi anti-HBe prezenţi, AgHBs absent).

Severitatea manifestărilor clinice (mortalitate peste 60%), frecvenţa relativ crescută (1% din cazuri) şi lipsa unor metode terapeutice eficiente în forma fulminantă a hepatitei acute B impun aplicarea urgentă a unei medicaţii capabile să oprească evoluţia nefavorabilă spre deces a acestei boli, iar *Lamivudina* pare a fi un candidat promiţător în această direcţie (9).

BIBLIOGRAFIE

1. Dienstag JL, Schiff ER, Teresa L et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1256-1263.
2. Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus. In : Mandell, Bennett, Dolin's eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. 2000, 1652-1685.
3. Ioniţă A, Oproiu Al. Hepatitele cornice. In : Gherasim L eds. *Medicina internă*. vol. III. Bucureşti : Medicală 1999, 765-829.
4. Lee WM. Acute liver failure. *N Engl J Med* 1993 ; 329 (25) : 1862-1872.
5. Seehofer D, Rayes N, Berg T et al. Lamivudine as first- and second-line treatment of hepatitis B infection after liver transplantation. *Transpl Int* 2000 ; 13 (4) : 290-296.
6. Han SH, Saab S, Martin P. Acute viral hepatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2000 ; 3 (6) : 481-486.
7. Lau CF, Hui PK, Chan WM et al. Hepatitis B associated fulminant polyarteritis nodosa : successful treatment with pulse cyclophosphamide, prednisolone and lamivudine following emergency surgery. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002 ; 14 (5) : 563-566.
8. Gupta S, Piraka C, Jaffe M. Lamivudine in the treatment of polyarteritis nodosa associated with acute hepatitis B. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1645-1646.
9. Reshef R, Sbeit W. Lamivudine in the treatment of acute hepatitis B. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1123-1124.

ERATĂ

În numărul 4, volumul 107 din 2003, la autorii articolelor :

"Aspecte epidemiologice şi clinice ale hepatitei acute B în ultimul deceniu" (pg. 759) şi "Encefalite acute virale. Experienţa Clinicii de Boli Infecţioase Iaşi în perioada ianuarie 2000 - martie 2003" (pg. 763)

în loc de **Alla Vâţă** se va citi **A.** (Andrei) **Vâţă**

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 1

CORELAŢIA TEHNICILOR IMAGISTICE PENTRU DEPISTAREA PRECOCE A METASTAZELOR OSOASE ÎNTR-UN CAZ DE CANCER MAMAR

Irena Răileanu[1], V. Rusu[1], J.N. Talbot[2], N. Aide[2], A. Hugentobler[2], Françoise Montravers[2], Danny Grahek[2], K. Kerrou[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Biofizică şi Medicină Nucleară
Hôpital Tenon Paris
2 Service de Biophysique et Médecine Nucléaire

IMAGISTIC TECHNIQUES CORRELATION FOR THE EARLIER BONE METASTASES DETECTION IN A BREAST CANCER CASE (Abstract): The presented case is part of a pilot study performed in the Biophysics and Nuclear Medicine Service from the Tenon Hospital (Paris), chief Department Prof. J.N. Talbot. A 46 years patient, with mastectomy for a left breast cancer in 1999, followed by radiotherapy, is detected, in January 2004, through CT scan, with a tumoral mass at the left hemitorax base. To confirm the rib osteolysis hypothesis a standard Rx was done; the result was the detection of a pathologic IX left rib fracture and a lacuna site on the L1 vertebra. The following bone scintigraphy make evidence of two hot spots (rib and vertebra) and also of a new pathologic site on the sternum. An ^{18}FFDG PET image detects, despite the three known sites, another one on the left iliac bone crest. In conclusion, an extensive scintigraphic examination, including PET, is necessary to optimize the osteofil cancer metastases detection. **Key words**: BREAST CANCER, BONE METASTASIS DETECTION, BONE SCINTIGRAPHY, ^{18}FFDG PET

Cu toate că incidenţa neoplasmului mamar a crescut în ultimele decenii în Europa de Vest şi în SUA, numărul deceselor rămâne relativ stabil, datorită atât unui diagnostic precoce cât şi unei strategii terapeutice mai eficace, neoplasmul mamar fiind unul dintre tipurile de cancere care beneficiază de tratament complementar (chimio-, radio- şi/sau hormonoterapie) (1). Prognosticul şi mortalitatea sunt în directă relaţie cu momentul apariţiei şi ulterior cu evoluţia metastazelor, îndeosebi osoase, principalele localizări fiind: coloana vertebrală, bazinul şi extremităţile superioare ale femurului. Diagnosticul imagistic constă, în funcţie de dotarea serviciului şi experienţa medicului prescriptor, din: radiografie standard (RS), tomografie computerizată (CT), imagistică prin rezonanţă magnetică (IRM), scintigrafie osoasă (SC), sau tomografie prin emisie de pozitroni (TEP).

PREZENTARE DE CAZ

Pacientă în vârstă de 46 de ani, care în 1999 a suferit o mastectomie pentru un neoplasm mamar stâng, tratată ulterior prin radioterapie. Prezintă o creştere a markerilor tumorali, de dată recentă (CA 15-3 = 87 UI/mL, valoarea normală fiind sub 55 UI/mL). Examenul CT (fig. 1) evidenţiază, ca singură anomalie, o masă tumorală situată la baza toracelui stâng, diagnosticul cel mai probabil fiind cel de osteoliză costală.

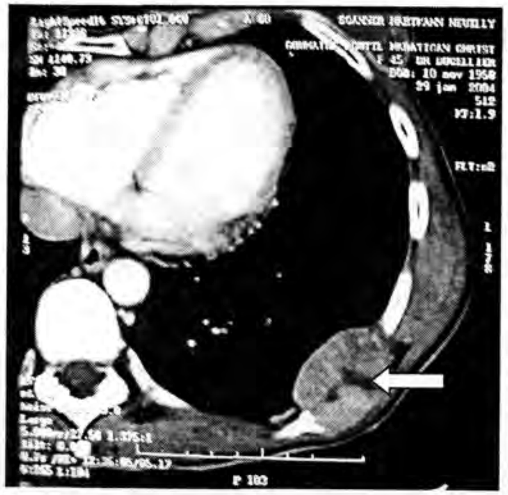


Fig. 1. CT (29.01.2004) - masă ovalară de 20/35 mm, la nivelul spaţiului intercostal de la baza plămânului stâng, făcând corp comun cu arcul costal lizat

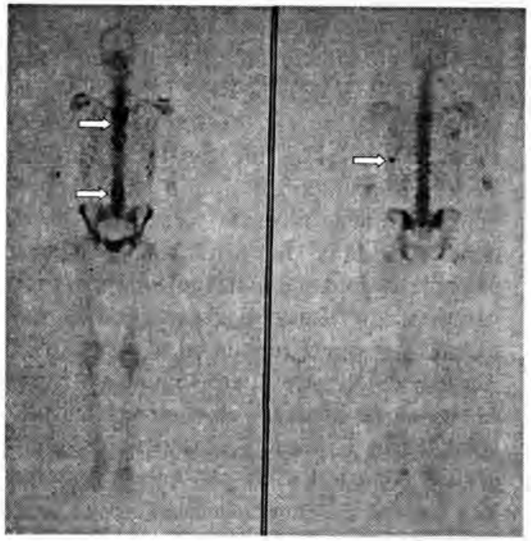


Fig 3. SC realizată după injectarea i.v. a 555 MBq de ^{99m}Tc HMDP (3.09.2004) - situsuri hiperfixatoare: L_3, arcul postero-extern stâng şi o hiperfixare difuză sternală

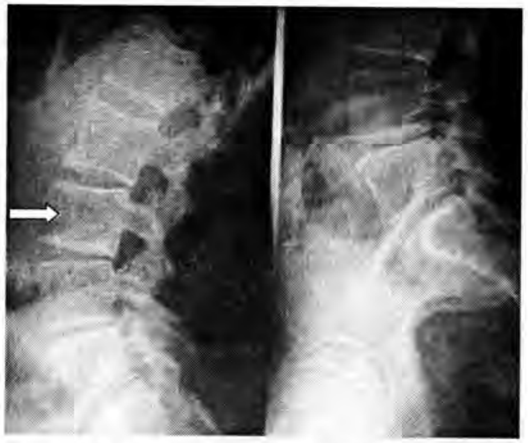


Fig. 2. RS coloană vertebrală lombară (3.02.2004) - lacună la nivelul porţiunii anterioare a corpului vertebrei L_3

TABELUL I
Sensibilitatea examenului scintigrafic şi TEP este mai crescută decât a RS şi a CT

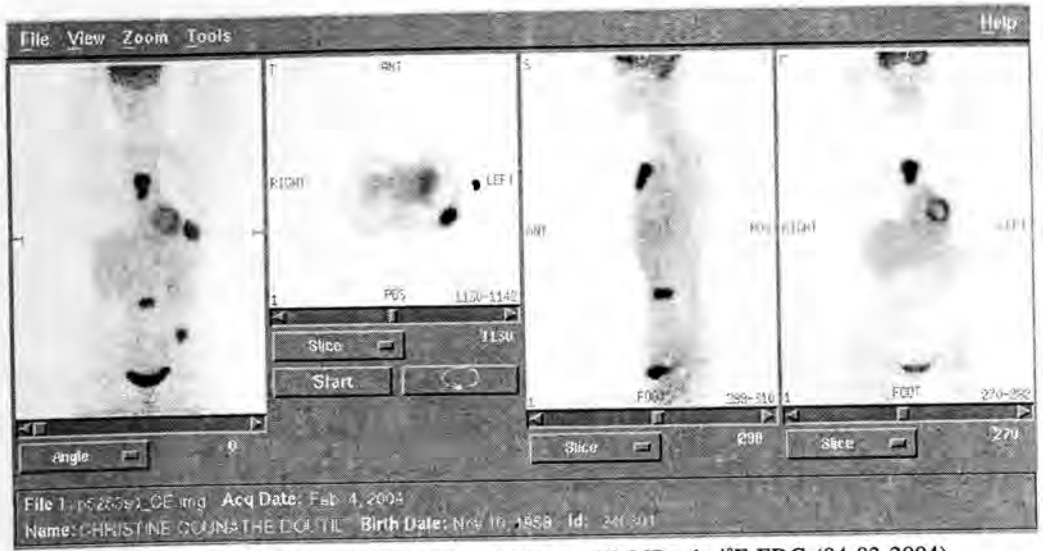
Localizare	CT	RS	S C	TEP
coasta a IX-a, stg.	+	+	+	+
corpul vertebrei L_3	-	+	+	+
corpul sternului	-	-	+	+
creasta iliacă	-	-	-	+

Pentru confirmarea diagnosticului de liza osoasă este indicată RS (fig. 2): fractură patologică a celei de-a IX-a coaste stângi, descriind şi o anomalie suplimentară, şi anume, importantă lacună la nivelul vertebrei L_3.

Scintigrama osoasă (fig. 3) evidenţiază: aceleaşi situsuri hiperfixatoare, costal şi vertebral, observate prin RS, dar şi un situs nou, sternal (hiperactivitate difuză la nivelul sternului). Examenul TEP descrie 4 situsuri anormale de fixare ale ^{18}F FDG-lui: în afara celor deja descrise şi în SC, un situs suplimentar, situat la nivelul crestei iliace stângi (fig. 4).

DISCUŢII

Diseminarea secundară osoasă a cancerelor osteofile poate avea o expresie variabilă: fie distrugere (metastaze osteolitice), fie construcţie (metastaze osteocondensante), sau asociere a celor două fenomene (metastaze mixte). Metastazele osteocondensante sunt cel mai frecvent secundare unui neoplasm de prostată, unei tumori carcinoide sau gastrice. Leziunile mixte sunt



File 1: p5283s1_CE.img Acq Date: Feb 4, 2004

Fig. 4. Imagine obţinută după injectarea i. v. a 111 MBq de ^{18}F FDG (04.02.2004) (glicemia înainte de examen = 5,3 mmol/L) - multiple situsuri de fixare osoasă : stern, coasta a IX-a, corpul vettebrei L_3, creasta iliaca stângă

în general de origine mamară sau bronşică, pe când cele litice nu au o origine specifică (2).

Radiografia standard cu raze X, fascicule electromagnetice ce se absorb parţial în funcţie de structura materiei pe care o traversează. Astfel, atomii de calciu din matricea osoasă absorb intens fasciculul. Sensibilitatea examenului este redusă, deoarece cel puţin 30-50 % din trama osoasă trebuieşte să fie distrusă pentru ca anomalia să poată fi observată. Este clar demonstrat că detecţia metastazelor osoase prin scintigrafie osoasă (corp întreg) se efectuează cu cel puţin 6 luni mai devreme decât în cazul procedeelor radiologice.

În cazul IRM – sub acţiunea unui impuls electromagnetic - echilibrul nucleelor de hidrogen în câmp magnetic este perturbat, revenirea la echilibru sau relaxarea, fiind diferită, în funcţie de conţinutul în apă al ţesuturilor, descriindu-se deci doi timpi de relaxare : T_1 şi T_2 . Explorarea scheletului prin IRM permite vizualizarea doar a măduvei osoase (matricea osoasă în stare normală neconţinând apă nu are, deci, semnal propriu).

Scintigrafia osoasă se realizează cel mai frecvent cu difosfonaţi marcaţi cu ^{99m}Tc : MDP, HDP, HMDP, EHDP ... etc. Mecanismul de fixare al trasorului este parţial cunoscut, adsorbţia difosfonatului realizându-se la suprafaţa osului cu o afinitate particulară pentru situsurile formatoare de os nou, reflectând în principal activitatea osteoblastică, dar depinzând totodată şi de vascularizaţie. Imagistica scintigrafică furnizează un aspect funcţional al scheletului. Această modificare apare înainte ca trama osoasă să fie afectată, ceea ce explică precocitatea în diagnostic a examenului scintigrafic, comparativ cu procedeele radiologice standard. În concluzie, nu ţesutul patologic fixează radiofarmaceuticul, ci reacţia osoasă de remodelare. Examinarea scheletului în întregime rămâne scintigrafică în primă intenţie, clişeele radiografice centrate pe zonele hiperfixatoare putând fi necesare ulterior pentru detectarea unui eventual risc de fractură. Dacă se constată o anomalie importantă vertebrală, un examen IRM se impune pentru evaluarea compresiunilor neurologice asociate. ^{18}F FDG-ul

măsoară consumul de glucoză, deci vizualizează ţesutul patologic, şi de aceea TEP este utilă îndeosebi în diagnosticul recidivelor şi al neoplaziilor oculte.

CONCLUZIE

Actualmente, toate tumorile osteofile (sân, prostată, plămân) beneficiază ca explorare imagistică iniţială de o scintigramă (chiar în absenţa semnelor clinice osoase) pentru cunoaşterea stadiului de evoluţie al maladiei şi propunerea unei atitudini terapeutice coerente. Cu toate acestea, o mulţime de clişee radiologice sunt încă prescrise, iradierea pacientului fiind, ca urmare, considerabil mai crescută.

Odată stabilit diagnosticul de metastaze osoase multiple, prin scintigrafie se urmăreşte evoluţia sub tratament general (chimio- sau hormonoterapie). La un pacient simptomatic cronologia se schimbă şi IRM devine metoda de explorare principală, întrucât simptomatologia neurologică de însoţire (compresiune radiculară) poate avea consecinţe nefaste în ceea ce priveşte prognosticul pacientului. Chiar dacă scintigrafia osoasă cu difosfonaţi marcaţi cu Tc este mai puţin sensibilă decât IRM (3), ea rămâne un examen simplu de realizat pentru depistarea metastazelor osoase secundare unor cancere osteofile.

Detecţia cu cele 4 tehnici imagistice diferite este în primul rând legată de particularităţile mecanismului fiziopatologic : observarea matricei osoase în radiografie şi CT, a măduvei osoase prin IRM, a reacţiei osteoblastice de vecinătate a procesului metastatic în SC, de captare a glucozei marcate radioactiv de către celulele canceroase în TEP. Evident, aşa cum o ilustrează şi cazul prezentat, sensibilitatea SC şi a TEP este mult crescută comparativ cu tehnicile de imagistică convenţionale, îndeosebi RS şi CT. Se poate oare afirma că examenul ^{18}F FDG - TEP este mai sensibil decât SC în depistarea precoce a metastazelor osoase (4,5)? O concluzie ne-ar putea-o oferi şi studiul comparativ SC versus TEP, efectuat pe o perioada de 3 ani privind identificarea localizărilor osoase secundare din majoritatea neoplasmelor osteofile (inclusiv cancerul mamar), studiu realizat în *Serviciul de Biofizică şi Medicină Nucleară* condus de prof. J.N. Talbot, Spitalul Tenon, Paris.

BIBLIOGRAFIE

1. Schirrmeister H, Kuhn T, Guhlmann A et al. Fluorine 18 2 deoxi-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer : comparison with the standard staging procedures. *Eur J Nucl Med* 2001 ; 28 : 351-358.
2. Pointillart V, Ravaud A, Palussiere J. Imagerie des metastases vertebrales. In : *Metastases vertebrales*. Paris : Springer-Verlag, 2001, 60-84.
3. Engelhard K, Hollenbach HP, Wohlfart K, von Imhoff E, Fellner FA. Comparison of whole-body MRI with automatic moving table technique and bone scintigraphy for screening for bone metastase in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 2004 ; 14 : 99-105.
4. Whole body PET for the evaluation of bony metastases in patient with breast cancer : comparison with ^{99m}Tc-MDP bone scintigraphy. *Nucl Med Commun* 2001 ; 22 : 875-879.
5. Dose J, Bleckmann C, Bachmann S et al. Comparison of fluorodeoxyglucose positron emission tomography and conventional diagnostic procedures for the detection of distant metastases in breast cancer patients. *Nucl Med Commun* 2002 ; 23 : 857-864.

DIAGNOSTICUL ŞI CONDUITA PRENATALĂ ÎN LAPAROSCHIZIS

Ivona Lupaşcu, I.C. Fătu, Demetra Socolov, Valeria Solomiţchi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a II-a Obstetrică-Ginecologie

PRENATAL DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF LAPAROSCHISIS. CASE REPORT (Abstract) : The prenatal diagnosis of laparoschisis may be estabilished by ultrasound early in the end of the first pregnancy trimester. The visualisation of the abdominal wall defect may predict a good fetal prognosis in the absence of the other anomalies and may establish the most favorable moment of birth. Identification of several risk factors for this malformation could lead to the decrease of its incidence. **Key words** : LAPAROSCHISIS, GASTROSCHISIS, OMPHALOCELE

Defectele peretelui abdominal sunt anomalii fetale relativ frecvente (1/2000) (1). Deoarece majoritatea defectelor parietale majore pot fi identificate ecografic, se recomandă ca, în protocolul de examinare a fătului din trimestrele II şi III să existe precizări privind inserţia abdominală a cordonului ombilical. Odată identificat defectul, este important să se precizeze tipul acestuia, astfel încât să se poată elabora un prognostic fetal.

PREZENTAREA CAZULUI

La 27.06.2002 este internată în clinică gravida B.G.E. de 23 de ani din Iaşi cu diagnosticul VI GIP (şase gestă, primipară) sarcină 36 săptămâni, făt unic, viu, viabil, prezentaţie cefalică, membrane intacte, făt malformat. Din datele privind nivelul socio-economic, reiese că gravida este necăsătorită, cu un nivel de instrucţie redus, de profesie ospătar, fumătoare de la 17 ani. Din antecedentele personale reiese că a mai avut 6 avorturi la cerere. În cazul sarcinei actuale, la 18 săptămâni, se diagnostichează ecografic existenţa unui laparoschizis. În prezent se internează pentru investigarea stării fătului.

Examenul clinic şi probele biologice nu evidenţiază nici un aspect patologic. La examenul ecografic se constată aspectul de laparoschizis cu ansele intestinale subţiri şi cu colonul exteriorizate în cavitatea amniotică (fig. 1 şi 2). În rest morfologia fetală şi cea a anexelor era normală. Vârsta biometrică a fătului era de 37 săptămâni iar greutatea de 3300 g, date concordante cu vârsta gestaţională determinată după ultima menstruaţie.

La 09.07.2003. se efectuează operaţia cezariană şi se extrage un nou-născut de sex masculin, cu G = 3700 g, scor Apgar la 1' = 4, la 5' = 6 şi la 10' = 8.

Examenul clinic este normal cu excepţia abdomenului. La acest nivel se constată existenţa unui defect parietal de 4 cm situat la dreapta inserţiei cordonului, prin care se exteriorizează ansele intestinale de culoare violacee, destinse. Cordonul ombilical, normal conformat, sidefiu, este vizibil printre anse (fig. 3). Copilul este internat în secţia de terapie intensivă nou-născuţi şi, după 4 ore, este transferat la clinica de chirurgie infantilă. După 20 de zile, evoluţia se încheie cu exitus datorită enterocolitei ulcero-necrotice.

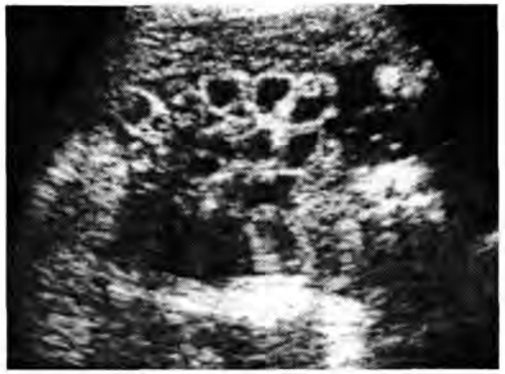


Fig. 1. Laparoschizis (imagine ecografică). Ansele intestinale subţiri, destinse, exteriorizate în cavitatea amniotică

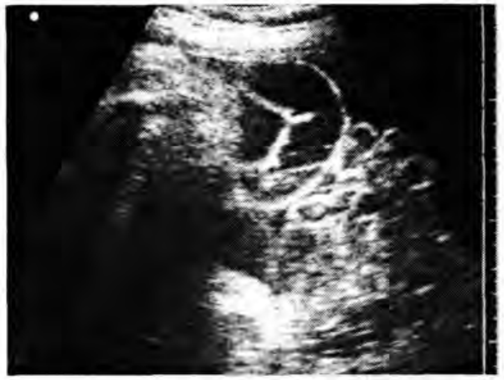


Fig. 2. Laparoschizis (imagine ecografică). Colonul destins, exteriorizat în cavitatea amniotică

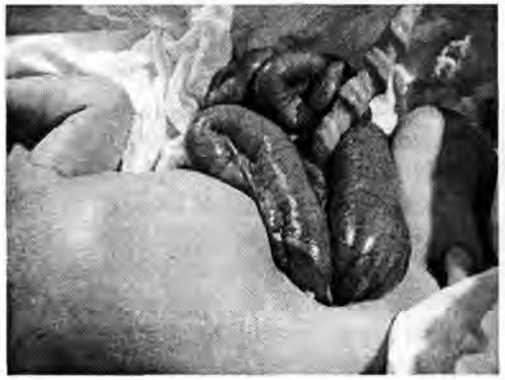


Fig. 3. Laparoschizis. Defect parietal situat la dreapta inserţiei cordonului ombilical

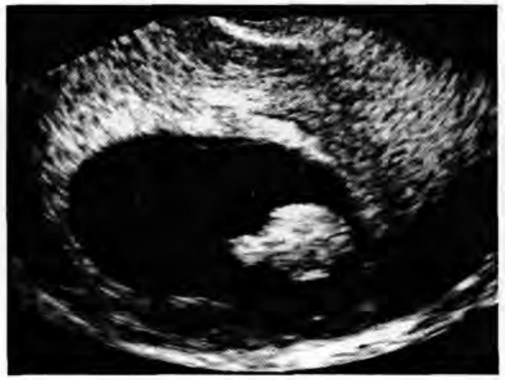


Fig. 4. Sarcină 9 săptămâni. Hernia ombilicală fiziologică de 4,8 mm

DISCUŢII

Laparoschizisul (gastroschizisul) este un defect parietal abdominal situat la dreapta inserţiei cordonului ombilical, cu exteriorizarea intestinelor în cavitatea amniotică.

Frecvenţa laparoschizisului este de 1/3300 sarcini şi 1/10.000 naşteri (2). Studiile efectuate în cadrul unor populaţii multietnice în insulele Hawaii şi în California nu au evidenţiat diferenţe legate de rasă (4,5,6,7,8).

Aparenta creştere a frecvenţei laparoschizisului din ultimele trei decenii s-ar datora, de fapt, reducerii întreruperilor de sarcină datorită posibilităţii de a aprecia ecografic absenţa altor anomalii şi a îmbunătăţirii tratamentului postnatal.

Laparoschizisul (gastroschizis) este un defect care interesează dezvoltarea foiţelor embrionare laterale (viitorul perete abdominal) alături de omfalocel, sindromul Wiedemann-Beckwith, sindromul cordonului ombilical scurt şi secvenţa bridelor amniotice.Hernia ombilicală fiziologică (fig. 4) are diametrul de cel mult 8 mm şi dispare la 10 săptămâni când, datorită dezvoltării cavităţii abdominale şi a reducerii relative a volumului hepatic, ansele intestinale se reintegrează în abdomen (9)

Diametrul mai mare sau persistenţa herniei după 10 săptămâni de la concepţie ridică suspiciunea unui defect parietal abdominal la făt.

Patogenia laparoschizisului pare a fi de origine vasculară. În mod fiziologic, în săptămâna a 4-a de sarcină sistemul vascular (vene şi artere) din regiunea embrionară medio-ventrală suferă modificări, devenind asimetric datorită involuţiei venei ombilicale drepte şi a arterei omfalo-mezenterice stângi (10,11).

Localizarea defectului parietal abdominal în dreapta inserţiei cordonului cu respectarea integrităţii muşchilor drepţi şi gradul scăzut de recurenţă al anomaliei s-ar explica prin interceptarea incidentală a arterei omfalomezenterice stângi. Această teorie este susţinută de frecvenţa crescută a laparoschizisului la feţii mamelor consumatoare de cocaină în perioada periconcepţională (3 luni pre- şi 3 luni post-concepţional), mari fumătoare şi în cazul administrării de medicamente anticongestive (pseudoefedrină şi phenylpropalamină), aspirină şi ibuprofen în săptămânile 5-8 de sarcină (12,13,14). Factorii favorizanţi ai acestei anomalii sunt vârsta foarte tânără a mamei şi condiţiile socio-economice precare. Investigându-se factorii nutriţionali şi reproductivi, s-a ajuns la concluzia că adolescenta, continuându-şi ea însăşi creşterea, intră în competiţie cu fătul şi îl privează pe acesta de unele elemente nutritive esenţiale (4). Drogurile, aşa cum am arătat, au efect vasoconstrictor şi, din studiile epidemiologice a reieşit că riscul de laparoschizis este mai mare dacă ambii părinţi sunt consumatori (4,15). Asocierea cu statutul de mamă celibatară, unele antecedente familiale (lipsa tatălui în copilărie), intervalul scurt dintre menarhă şi data concepţiei, mediul sărac al mamei (probabil prin lipsa hranei adecvate), consumul de tutun şi alcool favorizează laparoschizisul.

Alte elemente care au fost incriminate în apariţia acestei anomalii fetale sunt:

- subponderabilitatea maternă (risc de 3 ori mai mare);
- dietă săracă în vegetale şi fructe (risc de 3 ori mai mare), cantitatea redusă de carotenoizi (fructe şi vegetale) şi de glutathion din proteinele animale şi din vegetale (ambele cu efect antioxidant) ar expune fătul la stresul oxidativ.

Consumul excesiv de alimente conservate şi de bere, prin cantitatea crescută de nitrosamină, ar dubla riscul de laparoschizis (18). Din datele cazului prezentat, reiese că gravida avea un profil care întrunea multe din elementele de risc constatate de studiile epidemiologice: provenea din mediu socio-economic defavorizat, cu nivel de instrucţie redus, necăsătorită, mare fumătoare şi probabil, consumatoare de alcool datorită profesiei.

Diagnosticul antenatal de laparoschizis este posibil prin ecografie. La examenul efectuat la 10-11 săptămâni de sarcină se poate constata prezenţa defectului parietal abdominal datorită persistenţei herniei ombilicale. În trimestrul II de sarcină, examenul ecografic diferenţiază laparoschizisul de omfalocel şi infirmă sau confirmă existenţa altor malformaţii.

Aspectul ecografic este următorul:

- la inspecţia inserţiei abdominale a cordonului ombilical se evidenţiază o masă abdominală cu dezvoltare anterioară;
- formaţiunea este compusă din anse intestinale care au forme şi diametre variabile, în funcţie de secţiunea în care este orientat segmentul respectiv. Acestea au aspect de formaţiune rotundă sau ovoidală, cu conţinut anecogen şi cu grosimea peretelui variabilă (fig 1 şi 2). Poate exista atrezie intestinală (19)
- cavitatea abdominală fetală este bine dezvoltată;
- există frecvent oligoamnios;
- cordonul, normal conformat, este situat în dreapta masei intestinale;
- foarte rar ficatul şi/sau un ovar sau un testicol ectopic pot hernia şi pot fi regăsite în cavitatea abdominală;
- aspectul anselor este fix şi masa intestinală nu este acoperită de membrane;
- cu excepţia defectului peretelui abdominal, morfologia fătului este normală.

Prin comparaţie, aspectul ecografic al omfalocelului este diferit:

- cordonul ombilical, uşor de reperat prin evidenţierea elementelor vasculare cu Doppler color, are inserţia la vârful masei intestinale;
- există o membrană peritoneală care acoperă masa intestinală. Deoarece este foarte subţire, este uneori dificil de identificat;
- alături de ansele intestinale, în sacul herniar se evidenţiază totdeauna ficatul şi stomacul fetal;
- circumferinţa abdominală este mai mică decât normal;
- frecvent, anomalia este însoţită de ascită fetală;
- ecografia evidenţiază alte anomalii morfologice: malformaţii cardiace (20-30%), mielo-meningocel, fantă labio-palatină, atrezie sau stenoză digestivă, polidactilie, artrogripoză, sindrom Wiedemann-Beckwith, secvenţa OEIS (omfalocel, exstrofie vezicală, imperforaţie anală, anomalii sacrate), sindromul bridelor amniotice.

Diagnosticul diferenţial ecografic este important deoarece conduita este diferită în laparoschizis, anomalie de obicei izolată, comparativ cu omfalocelul care este, în aproape toate cazurile, numai unul din aspectele unui sindrom plurimalformativ (aneuploidiile 18, 21 şi 13) sau al unui sindrom genetic (un exemplu fiind sindromul Wiedemann-Beeckwith). În cazul unui omfalocel rupt, diagnosticul ecografic se face datorită hernierii ficatului şi stomacului şi asocierii unora din malformaţiile menţionate. Dozarea alfafetoproteinei serice materne arată valori crescute în cazul laparoschizisului.

Prognosticul în laparoschizis este dominat de necroza ischemică a mezenterului la nivelul orificiului herniar şi a anselor, datorită contactului direct cu lichidul amniotic cu pH acid. Criteriile ecografice de prognostic sunt diminuarea peristaltismului intestinal, dilataţia anselor şi subţierea şi creşterea ecogenităţii pereţilor intestinali. Valoarea predictivă a elementelor enumerate este relativă şi uneori absenţa fluxului în artera mezenterică la nivelul anselor intra şi extraabdominale (Doppler color şi pulsatil) ar determina un prognostic rezervat (20). Existenţa oligoamniosului agravează prognosticul (21).

Conduita prenatală se referă la monitorizarea ecografică în dinamică şi la amnioinfuzie (22). Monitorizarea ecografică este necesară deoarece laparoschizisul este frecvent asociat cu întârzierea de creştere intrauterină. Urmărirea în dinamică a aspectului anselor intestinale (diametru, motilitate, vascularizaţie) permite aprecierea momentului declanşării naşterii înainte de producerea unor modificări de necroză ischemică. Amnioinfuzia este indicată numai înainte de 34 de săptămâni, în cazurile de oligoamnios, pentru reducerea riscului de periviscerită (23,24). În ce priveşte momentul naşterii, opiniile sunt în general pentru declanşare la 34-35 de săptămâni, după maturizarea pulmonară fetală (25). Calea de naştere acceptată, cu mici excepţii, este cea naturală. Totuşi, deşi rare, pot exista, din această cauză leziuni secundare ale intestinelor. Din acest punct de vedere considerăm că naşterea prin cezariană, programată, în condiţiile în care nou-născutul poate fi preluat imediat de serviciul de terapie intensivă şi de echipa de chirurgie infantilă, ar reduce riscul hipoxiei fetale şi al traumatismului mecanic la nivelul anselor intestinale la un făt cu şanse reale de recuperare post-natală.

CONCLUZII

Diagnosticul prenatal ecografic precoce al laparoschizisului permite formularea prognosticului fetal şi monitorizarea unei eventuale întârzieri de creştere intrauterină.

Aprecierea aspectului anselor permite extragerea programată, după 34 de săptămâni, a unui făt care, cu tratament adecvat, are şanse de supravieţuire şi recuperare completă. Considerăm că naşterea prin cezariană creşte aceste şanse.

BIBLIOGRAFIE

1. Romero R, Pilu G, Jeanty Ph, Ghidini A, Hobbins JC. *The abdominal wall in prenatal diagnosis of congenital abnormalities*. Connecticut: Appleton and Lange, 1988, 209-232.
2. Goujard J, Dehé S, De Vigan C, Vodovar V, Vérité V. Douze années de surveillance épidémiologiques des malformations congénitales a Paris. *Registre des Malformations congénitales de Paris* 1999; www.sfmp.com.
3. Frémond B, Bargy F. Malformations viscérales graves du nouveau-né. *www.orphanet.com*, 2002.
4. Torfs CP, Vellie EM, Oechsli FW, Bateson TF, Curry CJR. A population - based study of gastroschisis. Demographic, pregnancy and life style risk factors. *Teratol* 1994; 50: 44-53.
5. Yang P, Beaty TH, Khoury MJ, Chee E, Stewart W, Gordis L. Genetic-epidemiologic study of omphalocele and gastroschisis. Evidence for heterogenity. *Am J Med Genet* 1992; 44: 668-675.
6. Roeper PJ, Harris J, Lee G, Neutra R. Secular rates and correlates for gastroschisis in California (1968-1977). *Teratol* 1987; 35: 203-210, 65, 121-124.
7. Forrester MB, Merz RD. Epidemiology of abdominal wall defects, Hawaii, 1986-1997. *Teratol* 1999; 60: 117-123.
8. Shaw GM, Carmichael SL, Nelson V. Congenital malformations in offspring of Vietnamese women in California. 1985-97. *Teratol* 2002; 65: 121-124.
9. Morrow RJ, Whittle MJ, McNay MB, Raine PAM, Gibson MM, Crossley J. Prenatal diagnosis and management of anterior abdominal wall defects in the west of Scotland. *Prenat Diagn* 1993; 13: 111-115.
10. Goldstein RB. Ultrasound evaluation of the fetal abdomen. In: *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994, 347-369.
11. Eik-Nes S. Fetal gastrointestinal defects. *Advanced Course for Diploma in Fetal Medicine*, 1-2nd July 2002, Kalamata, Greece.
12. Hoyme HE, Higginbottom MC, Jones KL. The vascular pathogenesis of gastroschisis: intrauterine interruption of the omphalomesenteric artery. *J Pediatr* 1981; (2): 228-231.
13. Hoyme HE, Jones MC, Jones KL. Gastroschisis Abdominal wall disruption secondary to early gestational interrupion of the omphalomesenteric artery. *Semin Perinatol* 1983; 7: 294-298.
14. Torfs CP., Katz EA, Bateson TF, Lam PK, Curry CJR. Maternal medications and environmental exposure ats risk factors for gastroschisis. *Teratol* 1996; 54: 84-92.
15. Volpe JJ. Effect of cocaine on the fetus. *N Engl J Med* 1992; 327: 399-405.
16. Tan HK, Kielby MD, Whittle JM, Beattie BR, Booth IW, Botting BJ. Congenital anterior abdominal wall defects in England and Wales, 1987-93: retrospective analysis of O.P.C.S. data. *BMJ* 1996; 313: 903-906.
17. Chitty L, Iskaros J. Congenital anterior wall defects. *BMJ* 1996; 313: 891-892.
18. *** Birth Defects in California 1983-1990. *California Birth Defects Monitoring Program*, www.cbdmp.org.
19. Moore KL. *Embryologie humaine*. Paris: Vigot, 1989, 48-54.
20. Maugey-Laulom B, Brun M, Grignon A. Anomalies de fermenture de la paroi abdominale du foetus: aspects echographiques. www.cfef.org.
21. Henrion R, Dumez Y. *Diagnostic prénatal et médecine foetale*. Paris: Masson, 1987, 181-183.
22. Guis F, Frydman R. *Echografie Obstétricale. De l'image a la thérapeutique*. Paris: Masson, 1997, 68-74.

---

23. Dommergues M, Ansker Y, Aubry MC et al. Serial transabdominal amnioinfusion in the management of Gastroschisis with severe Oligohydramnios. *J Pediatr Surg* 1996; 31 (9): 1297-1299.
24. Luton D, Oury JF, Libony O, Vuillard E, Bryig S. Amnioinfusion indications and results. *Presse Med* 1996; 25 (38): 1881-1884.
25. Sapin E, Carricaburu E, Lewin F, Mahieu D, Baron JM. Prise en charge périnatale des laparoschisis: a propos de 101 cas consécutifs. *Med Foet Echo Gynecol* 1997; 30: 22-27.

NOUTĂŢI

RISCUL DE HEMORAGIE INTRACRANIANĂ CU TERAPIE COMBINATĂ FIBRINOLITICĂ ŞI CU INHIBITORII DE GLICOPROTEINĂ IIb/IIIa ÎN INFARCTUL MIOCARDIC ACUT

Hemoragia intracraniană este o limită importantă a terapiei de reperfuzie farmacologică în infarctul miocardic acut. Combinaţia inhibitori de glicoproteine IIb/IIIa, activatori de plasminogen şi heparină în doze mici a fost evaluată recent ca o alternativă a terapiei fibrinolitice standard. Au fost studiaţi, printr-o analiză uni şi multivariată, predictorii de hemoragie intracraniană şi efectele tratamentului fie cu reteplază singură, cu heparină în doză standard (5000 u bolus urmată de o perfuzie de 1000 u/oră), fie terapia conbinată cu abciximab 10,25 mg/kg în bolus şi 0,125 mg/kg/min în 12 ore şi reteplază în 1 doză 1 - 2 bolusuri de 5 u în 30 min) la 16588 pacienţi randomizaţi în trialul GUSTO V. Incidenţa hemoragiilor cerebrale a fost similară în cele două grupe în analiza multivariată, numai vârsta a fost asociată cu risc crescut de hemoragie intracraniană. (Savonitto S, Armstrong PW, Lincoff AM et al. Risk of intracranial haemorrhage with combined fibrinolitic and glycoprotein IIb/IIIa inhibitor therapy in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003; 24: 1807-1814).

F. Mitu

ACTIVITATEA SINERGICĂ A MOXIFLOXACINULUI ÎN COMBINAŢIE CU PIPERACILINA-TAZOBACTAM SAU CEFEPIM ASUPRA UNOR IZOLATE CLINICE DE *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* ŞI *Acinetobacter baumanii*

Activitatea bactericidă a moxifloxacinului singur sau în combiţie cu cefepim sau piperacilina-tazobactam asupra unor izolate clinice de *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* şi *Acinetobacter baumanii* a fost evaluată prin metoda curbei de omorare la concentraţii corespunzatoare valorilor CMI (concentraţia minimă inhibitorie) şi CMI 50 (concentraţia minimă de agent antimicrobian care inhibă 50 % din tulpini). Sinergismul a fost observat la 58-88% din tulpini, iar activitatea bactericidă a fost înregistrată asupra 60-100% din tulpinile testate. Combinaţiile incluzând moxifloxacin au demonstrat o activitate bactericidă mai bună comparativ cu fiecare agent antimicrobian testat separat. (Rose Jung, Maroof Husain, Michael K. Choi, Douglas N. Fish. Synergistic Activities of Moxifloxacin Combined with Piperacillin-Tazobactam or Cefepime against *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, and *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates, *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48, 3: 1055-1057).

Cristina Tuchiluş

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 1

TEHNICI ŞI METODE

METODA ENDO-LAP ÎN TRATAMENTUL LITIAZEI BILIARE (VEZICULARE ŞI A CĂII BILIARE PRINCIPALE)

V. Filip[1], Şt. Georgescu[1], C. Stanciu[2], Gh. Bălan[2], E. Târcoveanu[1], C.N. Neacşu[1], C. Cîrdei[1], V.L. Drug[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica I Chirurgicală
2 Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie

ENDO-LAP METHOD IN THE MANAGEMENT OF BILIARY LITHIASIS (GALLBLADER AND COMMON BILE DUCT) (Abstract): **Aim**: to present the results of the biliary endoscopic approach (ERCP) followed by laparoscopic cholecystectomy (LC) in the management of biliary lithiasis (gallblader and common bile duct - CBD). **Patients and method**: From 1997 to March 2003 37 patients with biliary lithiasis were treated by endoscopic sfincterotomy (ES) with stone extraction, followed after 24-48 hours by LC. The indications for ERCP were presence of an obstructive jaundice (n=32) and a dilated CBD at the ultrasound examination (n=5). **Results**: *Selective biliary canulation was obtained in 35* (94.6%) cases, in all of them with successfull papilotomy. Stones were found in all patients. CBD clearances for calculi (from 1 to 8) was obtained in 33 of 35 patients (94.3%), the rest of 2 being managed by open laparotomy. Antibiotics were administrated in all patients. Laparoscopic colecystectomy was performed after 24-48 hours, with one conversion (3%). Postoperative morbidity was 12.1%: 2 transitory pancreatic reactions and 2 wound infections. **Conclusion**: Endo-Lap method is a useful management alternative for combined gallbladder and CBD lithiasis. It has all the advantages of the two miniinvazive procedures (fast recovery, short hospitalization, low costs) and a less postoperative morbidity in patients with high risk.

Key words: ENDO-LAP METHOD, BILIARY LITHIASIS

Încă de la efectuarea primei colecistectomii, de către Karl Langenbuch în 1882, problema diagnosticului şi tratamentului litiazei căii biliare principale (CBP) a suscitat atenţia chirurgilor, radiologilor şi gastroenterologilor. Introducerea colangiografiei intraoperatorii (CIO) de către Pablo Mirizzi în 1931 a redus simţitor rata litiazei restante CBP la 11%, rată care a scăzut la 3% după introducerea coledocoscopiei rigide de către Mc Iver în 1970 (1,2).

Colecistectomia laparoscopică (CL) a devenit noul "standard de aur" în tratamentul litiazei biliare, peste 90% dintre pacienţi fiind operaţi actualmente prin această metodă (3). Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (CPER), asociată sfincteromiei endoscopice (SE), efectuată pre- sau postoperator, reprezintă o modalitate foarte eficientă de rezolvare a litiazei CBP. Asocierea celor două procedee (aşa numita metodă "Endo-Lap") reprezintă o alternativă la efectuarea colangiografiei intraoperatorii per-laparoscopice, care necesită o dotare tehnică mai performantă, precum şi o experienţă mai bogată a chirurgului (4,5).

În Clinica I Chirurgicală Iaşi, prima colecistectomie laparoscopică a fost efectuată în 1993. La Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi, începând cu 1992 s-au efectuat primele CPER, însoţite de SE şi extragere de calculi (EC), la

început în cazurile de litiază restantă. Din 1997, combinarea metodelor (Endo-Lap) a fost aplicată la mai mulţi pacienţi, motiv pentru care am decis efectuarea acestui studiu retrospectiv.

MATERIAL ŞI METODĂ

Între ianuarie 1997 şi martie 2003, la Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie au fost efectuate CPER la 71 pacienţi din Clinica I Chirurgicală Iaşi, pentru litiază coledociană. Dintre aceştia, la 34 manevra a fost efectuată postoperator, pentru litiază restantă CBP (în 25 cazuri după intervenţii clasice, în 9 după intervenţii laparoscopice).

Ceilalţi 37 pacienţi (32 femei), cu vârsta medie de 51 de ani, prezentau litiază biliară (veziculară şi CBP) şi au fost trataţi prin metoda Endo-Lap (CPER, SE şi EC, urmate de CL la 24-48 ore).

Echografia efectuată la internare în Clinica I Chirurgicală a arătat prezenţa litiazei biliare (veziculare şi CBP) la toţi pacienţii, cu o dilatare a CBP între 10 şi 24mm (fig. 1).

REZULTATE

Indicaţiile efectuării CPER la aceşti pacienţi au fost prezenţa icterului obstructiv în 32 cazuri (86,5%) sau numai dilatarea observată echografic a CBP - 5 cazuri (13,5%).

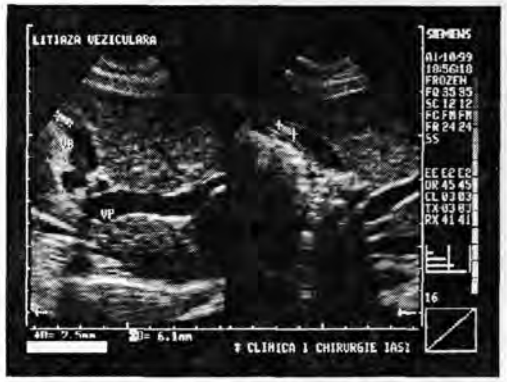


Fig. 1. Litiază veziculară şi CBP - imagine echografică (colecţia Clinica I Chirurgicală)

Valorile bilirubinei au fost cuprinse în 16,45 şi 21,87 mg%, cu creşterea preponderent a fracţiunii conjugate.

La 9 pacienţi (24%) s-a constatat prezenţa fenomenelor de angiocolită (dureri, febră şi leucocitoză 10-16.000/ml).

O alterare uşoară-medie a probelor hepatice (cu precădere creşterea de 2-3 ori a transaminazelor) s-a întâlnit în toate cazurile.

La un pacient s-a efectuat colangiografie RMN, imaginile fiind sugestive pentru microlitiază veziculară şi CBP (fig. 2).

Cateterizarea papilei la CPER cu SE s-a reuşit în 35 cazuri (94,6%). La toţi pacienţii s-au găsit calculi în CBP (între 1 şi 8).

Extragerea endoscopică a calculilor a fost posibilă la 33 pacienţi (89,2%) (fig. 3), în celelalte 2 cazuri intervenindu-se "deschis": colecistectomie, coledocotomie, extragere de calculi, drenaj Kehr.

Toţi pacienţii au primit antibioterapie o perioadă de 5-7 zile.

Colecistectomia laparoscopică s-a practicat la 24-48 ore. 9 pacienţi (24%) au avut colecistită acută, fiind înregistrată o singură conversie (3%).

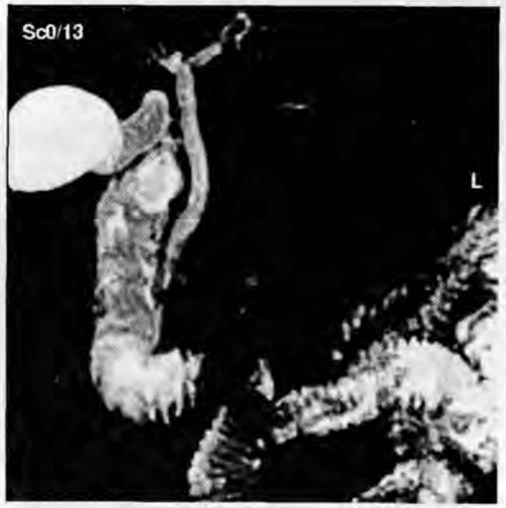


Fig. 2. Litiază CBP - imagine colangiografie RMN (A.A., 46 ani)

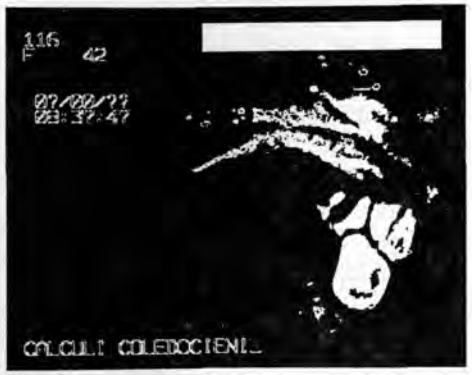


Fig. 3. Extragere endoscopică de calculi biliari (colecţia I.G.H. Iaşi)

Mortalitatea operatorie a fost nulă, iar morbiditatea a fost de 12,1% (2 reacţii pancreatice tranzitorii şi 2 supuraţii parietale). Nu s-au constatat complicaţii pulmonare sau cardiace. Durata medie de spitalizare a fost de 13 zile (8-17); după efectuarea CL externarea s-a făcut, în medie, după 3 zile.

DISCUŢII

Tratamentul litiazei biliare (CBP şi VB) rămâne o problemă controversată în era laparoscopiei (6). Obiectivul urmărit în cazurile cu suspiciune de litiază CBP este de a dovedi prezenţa calculilor şi de a-i extrage printr-o modalitate cât mai puţin invazivă.

În principal, sunt posibile 2 opţiuni terapeutice:

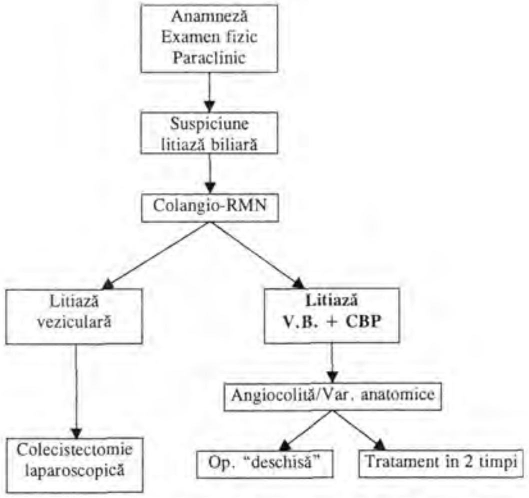


Fig. 4. Algoritm de investigaţie şi tratament a litiazei biliare folosind colangio-RMN (rezonanţă magnetică nucleară)

- într-un timp (colecistectomie laparoscopică, colangiografie transcistică, extragere de calculi per laparoscopie);
- în doi timpi (CPER pre/postoperator, sfincterotomie endoscopică, extragere de calculi, colecistectomie laparoscopică).

Fiecare dintre aceste opţiuni are o serie de avantaje şi dezavantaje (7,8,9), ilustrate în tabelul I.

CPER, a cărei efectuare este contraindicată, după unii autori, la pacienţii cu angiocolită (10), rămâne o metodă importantă în creşterea acurateţii diagnosticului şi a simplificării actului chirurgical în cazurile cu litiază CBP (11).

TABELUL I

Compararea avantajelor şi dezavantajelor celor două metode de tratament ale litiazei biliare (într-un timp şi în doi timpi)

	Avantaje	Dezavantaje
Tratament într-un timp	- costuri reduse - o singură procedură chirurgicală - morbiditate potenţial scăzută - spitalizare redusă	- dotare tehnică corespunzătoare - echipament scump - timp operator lung - intervenţie chirurgicală complexă
Tratament în doi timpi	- timp operator redus - dotare tehnică mai modestă - instrumentar mai puţin performant	- spitalizare lungă - costuri crescute - morbiditate potenţial crescută - 2 proceduri separate

Discuţiile privind oportunitatea efectuării CPER au fost declanşate şi datorită posibilelor complicaţii ale acestei manevre endoscopice: pancreatită, sângerări sau angiocolită.

Posibilitatea efectuării de rutină a colangio-RMN, o realitate în unele servicii, poate oferi noi strategii terapeutice. În fig. 4 este ilustrat un posibil algoritm de tratament în cazul pacienţilor cu suspiciune de litiază biliară, bazat pe efectuarea acestei investigaţii moderne (12,13).

CONCLUZII

Metoda Endo-Lap este o alternativă terapeutică care ne-a dat satisfacţii în tratamentul litiazei biliare.

Este o metodă mai puţin agresivă decât chirurgia "deschisă", fiind indicată în special la pacienţi vârstnici şi la cei cu risc crescut.

Introducerea pe scară largă a colangio-RMN va creşte substanţial acurateţea diagnosticului litiazei biliare permiţând alegerea unor modalităţi terapeutice cât mai puţin agresive.

Laparoscopia şi endoscopia - metode minim-invazive, intrate deja în cotidian - vor îmbunătăţi simţitor calitatea actului medical, în condiţiile perfecţionării instrumentarului şi a dotării tehnice.

BIBLIOGRAFIE

1. Mc Manus JE. The early history of surgery for common bile duct stones. *N Engl J Med* 1956; 1: 17-20.
2. Rosenthal RJ, Rossi RL, Martin RF. Options and strategies for the management of Choledocholithiasis. *World J Surg* 1998; 22: 1125-1132.
3. Romano F, Franciosi CM, Capriotti R. Preoperative selective endoscopic retrograde cholangiopancreatography and laparoscopic cholecistectomy without colangiography. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2002; 12 (6): 408-411.
4. Rhodes M, Sussman L, Cohen L et al. Randomised trial of laparoscopic exploration of common bile duct versus postoperative endoscopic retrograde cholangiography for common bile duct stones. *Lancet* 1998; 351: 159-161.
5. Cuschieri A, Croce E, Faggioni A et al. EAES ductal stone study. *Surg Endosc* 1996; 10: 1130-1135.
6. Cervantes J, Rojas G. Choledocolithiasis: new approach to an old problem. *World J Surg* 2001; 25: 1270-1272.
7. Memon MA, Hassaballa H, Memon MI. Laparoscopic common bile duct exploration: the past, the present and the future. *Am J Surg* 2000; 179: 309-315.
8. Fitzgibbons RJ, Gardner GC. Laparoscopic surgery and the common bile duct. *Wold J Surg* 2001; 25: 1317-1324.
9. Basso N, Pizzuto G, Surgo D. Laparosopic cholecystectomy and intraoperative endoscopic sphincterotomy in the treatment of choledocolithiasis. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 532-535.
10. Suc J, Escat J, Cherqui D. Surgery vs endoscopy as primary treatment in symptomatic patients with suspected common bile duct stones: a multicentric randomized trial. *Fr Assoc Surg Res Arch Surg* 1998; 133: 702-708.
11. Tham TC, Lichtenstein DR, Vandervoort J. Role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography for suspected choledocholithiasis in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 50-56.
12. Gigot JF. Actual management of common bile duct stones: a continuous evolving approach. *Ann Ital Chir* 1998; 69: 741-750.
13. Cuschieri A. Ductal stones: pathology, clinical manifestations, laparoscopic extraction techniques and complications. *Semin Laparoscopic Surg* 2000; 7: 246-261.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 1

TEHNICI NOI DE ABLAŢIE ENDOMETRIALĂ ÎN TRATAMENTUL HEMORAGIILOR DISFUNCŢIONALE

M. Onofriescu
Universitatea de Medicină „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica I Obstetrică Ginecologie

NEW ENDOMETRIAL ABLATION TECHNIQUES IN THE TREATMENT OF DYSFUNCTIONAL UTERINE BLEEDING (Abstract). Endometrial resection is a well-examined alternative therapy to hysterectomy in the treatment of abnormal uterine bleeding not associated with malignancy, that preserves the uterus at long term in at least 70% of patients. The new devices have been designed over the last decade, in response to demands from patients and practitioners. This review demonstrated that the second generation endometrial ablation techniques provide efficient and apparently safe endometrial ablation, are quicker to perform, and some may be more suitable for office treatment without the need for anesthesia, are simple to use and less skill dependent, and can, in properly selected cases, provide good results. Preprocedure counseling of patients, including the expected postoperative course and the known procedural risks, is important for adequate informed consent. **Key words** : DYSFUNCTIONAL UTERINE BLEEDING, ENDOMETRIAL ABLATION, AMENORRHOEA

În Marea Britanie (2003), menoragia afectează 22% din femeile cu vârsta de peste 35 de ani şi 5% din pacientele de 30-49 ani solicită consult pentru menoragii masive medicului de familie.

În prezent există un interes crescând al pacientelor şi medicilor pentru ablaţia histeroscopică a endometrului cu ajutorul laserului sau a curentului electric. Se consideră că 90% dintre pacientele cu menoragii şi cavitate uterină normală pot beneficia de rezecţia histeroscopică a endometrului în loc de histerectomie - O'Connor şi Magos, 1996 (1). Rezecţia endometrială nu e indicată pentru toate tipurile de menoragie iar pacientele trebuie riguros evaluate înainte de intervenţie. Etiologia menoragiei trebuie să fie benignă, nu trebuie să existe patologie infecţioasă pelvină iar pacientele trebuie să nu dorească să-şi păstreze fertilitatea. Este foarte important ca pacientele să fie informate privind rezultatele şi accidentele sau complicaţiile care pot apare în funcţie de metoda aleasă.

TEHNICI DE REZECŢIE ENDOMETRIALĂ DE A II-A GENERAŢIE

Noile tehnici trebuie să satisfacă unul din următoarele criterii pentru a înlocui tehnicile clasice : (I) o evoluţie clinică mai bună ; (II) reducerea riscului complicaţiilor ; (III) reducerea incidenţei intervenţiilor chirurgicale secundare ; (IV) îmbunătăţirea calităţii vieţii ; (V) îmbunătăţirea raportului cost/eficienţă.

Unele din aceste noi tehnici se pot aplica cu anestezie locală, cu sau fără sedare. Aceasta poate să însemne un avantaj de cost pentru furnizorii de servicii medicale, cât şi o creştere a acceptabilităţii şi satisfacţiei de către pacientă.

Rezultatele trialurilor randomizate care au evaluat pe termen lung eficacitatea clinică, rata complicaţiilor, nevoia unei intervenţii chirurgicale ulterioare, calitatea vieţii şi raportul cost/eficienţă arată că aceste proceduri sunt eficiente.

Termoablaţia endometrului cu balonet (Uterine endometrial thermal balloon therapy (UBT) - ThermaChoice ; Gynecare, Ethicon, Somerville, NJ, SUA), este una din primele metode de rezecţie a endometrului de a doua generaţie care a fost introdusă în 1994 (Neuwirth et al., 1994) şi a fost comercializată din decembrie 1997.

A fost realizat şi un nou tip de balonet (ThermaChoice II, Gynecare, Somerville, NJ, SUA) care permite circularea fluidului şi care astfel elimină diferenţele termice şi deci efectul pe peretele posterior şi anterior uterin.

Dificultatea metodei este similară introducerii unui sterilet. Nu se folosesc soluţii de distensie uterină, surse de energie (generatoare electrice sau laser), nu este necesară vizualizarea cavităţii uterine şi uneori nu este necesară nici dilatarea cervicală.

Rezecţia endometrială termică prin balonet se realizează în sala de operaţie sub anestezie i.v. (pentazocine 30 mg şi diazepam 10 mg) + blocaje parametriale, anestezie regională, anestezie generală dar şi sub anestezie locală prin blocaje parametriale cu xilină 1% 20 ml + adrenalină 1 : 200.000. Preoperator se administrează antiinflamatorii nonsteroidiene şi antibiotice (Augmentin). După efectuarea histerometriei se poate folosi un balonet cu cateter (ThermaChoice I, Gynecare, Somerville, NJ). Balonetul se umple cu soluţie de glucoză 5% (5-15 ml) la o presiune de 180 mm Hg. Prin intermediul unui dispozitiv aflat în balonet temperatura creşte la 87°C cu limite între 82-92°C într-o perioadă de 8 - 16 minute. Presiunea din balonet trebuie stabilizată între 100-170 mm Hg. Temperatura la nivelul balonetului este monitorizată fiecare minut. Externarea pacientei se poate face în ziua internării. Nu s-au constatat diferenţe în rezultatele la 2 ani dacă durata ablaţiei a fost de 8 sau de 16 minute, aşa cum s-a constat şi în alte studii - Bongers 1999.

Se recomandă efectuarea unei ecografii endovaginale pentru a aprecia grosimea endometrului şi mărimea cavităţii, a citologiei cervicale şi a unei histeroscopii cu biopsie endometrială înainte de efectuarea rezecţiei endometriale de acest tip. Pacientele studiate nu au folosit contraceptive orale, antiprostaglandine, agonişti de gonadotropine releasing hormone sau medicaţie antifibrinolitică.

Reprezintă contraindicaţii ale metodei, histerometria peste 11 mm, polipii endometriali sau fibroamele submucoase, boala inflamatorie pelvină, prezenţa sinechiei uterine sau a steriletului, uterul cicatricial, alergia la latex, displazia cervicală sau neoplaziile uterine, dar şi pacientele care doresc să mai obţină o sarcină.

Eşecurile metodei pot consta din : imposibilitatea de a menţine presiunea adecvată din cauza unei cavităţi uterine mult prea mari, realizarea unei temperaturi prea ridicate, lipsa de control a parametrilor tehnici de la nivelul balonetului, riscul rupturii balonetului (2).

Studiile care au comparat această metodă cu tehnicile de rezecţie de endometru de primă generaţie : rezecţia de endometru cu rollerball (Meyer et al., 1998) sau rezecţia transcervicală - Bongers et al., 2000 (2) au raportat rezultate favorabile asemănătoare.

În studiul lui Amso et al. 2003, primul efectuat pe o perioadă lungă de timp, 86% din pacientele care au folosit această metodă de tratament nu au necesitat histerectomie şi 75% nu au necesitat o altă tehnică chirurgicală pe o perioadă de urmărire de 4-6 ani (3).

Un alt sistem a fost introdus de Friberg - 1998 (4), sistemul CavaTerm (Wallsten Medical SA, Morges, Switzerland). Acesta a fost conceput ca să menţină presiuni înalte la nivelul balonetului intrauterin pentru a se reduce cât mai mult fluxul sanguin endometrial. În balonet de silicon care este mai rezistent şi mai puţin alergizant decât latexul se introduce glicină 1.5% (15 mg/ml) la o presiune de aproximativ 200 ± 20 mmHg.

Această metodă de tratament este deosebit de utilă în tratamentul hemoragiilor disfuncţionale la pacientele obeze şi la cele cu risc operator crescut (astm broşic, hipertensiune arterială) şi s-a constatat ameliorarea dismenoreei şi a sindromului premenstrual.

Controlul postintervenţie se recomandă la 1 săptămână, 1 lună şi apoi la 3-6 luni când se poate recurge la ecografia endovaginală şi histeroscopie.

Un alt dispozitiv aprobat în SUA este **balonetul intrauterin cu electrozi monopolari**, (VestaDUB, Valleylab, Inc., Boulder, Colo). Balonetul are 12 electrozi conectaţi fiecare la un termistor separat. După dilatarea colului uterin, balonetul este introdus în cavitatea uterină. Pentru a funcţiona toţi electrozii trebuie să aibă contact cu peretele uterin. Electrozii sunt menţinuţi pentru 4 minute la 75°C. Datele publicate arată la un an o rată a amenoreei de 31% comparativ cu un procent de 34% obţinut după ablaţia rollerball a endometrului - Soderstrom 2000 (5).

Balon cu electrozi bipolari. Concernul Novacept, a produs dipozitivul NovaSure Impedance Controlled Endometrial Ablation System, care în unele studii pare a fi mai eficient şi puţin dureros (intraoperator şi postoperator) decât sistemul ThermaChoice (30th Annual Meeting of the American Association of Gynecologic Laparoscopists in San Francisco - 2001). Se introduce după dilatarea canalului cervical sub anestezie locală sau generală. Se scurtează durata intervenţiei la 4-5 minute, comparativ cu sistemul ThermaChoice care necesită aproximativ 27 minute. Avantajul important este că metoda poate fi folosită şi în timpul ciclului menstrual şi nu necesită tratament preoperator. Este importantă cunoaşterea exactă a lungimii cavităţii uterine pentru a evita leziunile termice la nivelul canalului cervical. Mulţi medici preferă histeroscopia preoperatorie. Reprezintă contraindicaţii lungimea cavităţii uterine sub 4 cm sau peste 10 cm, distanţa dintre ostiumurile tubare sub 2,5 cm sau peste 6 cm, prezenţa unor noduli fibromatoşi submucoşi.

În studii de faza III, s-a demonstrat comparativ cu rezecţia transcervicală de endometru că reducerea meno-metroragiilor, incidenţa amenoreei, satisfacţia pacientelor rezultate foarte bune. Rata eşecului metodei este de 12%. La 12 luni rezultate bune s-au obţinut la 77,7% din cazuri, amenoree constatând-se la 36% din cazuri (6).

Ablaţia hidrotermică a endometrului. Tratamentul prin introducerea directă de soluţii fierbinţi în cavitatea uterină a fost folosit pentru prima dată de Barrionuevo et al.1996. Un dispozitiv de ablaţie hidrotermică a endometrului a fost creat de Milton Goldrath - 1997, Hydro Therm-Ablator - BEI Medical Systems, Teterboro, NJ, SUA). Acesta a fost aprobat în SUA în 2001 şi reprezintă singura metodă de a doua generaţie de ablaţie endometrială care se desfăşoară sub control histeroscopic. Considerăm utilă metoda în cazul pacientelor cu ligatură de trompe deşi studiile histologice efectuate nu au relevat leziuni la nivelul trompelor. Dispozitivul este plasat corect sub control histeroscopic şi permite circulaţia de ser fiziologic fierbinte (90°C) în cavitatea uterină, timp de 10 minute. Este foarte important să nu se realizeze o dilatare prea mare a colului uterin pentru a nu se produce pierderi de lichid. Administrarea i.m. de 3,75 leuprolide acetat preoperator este utilă. Baggish et. al. (7). a demonstrat prin studii histologice leziuni ale endometrului superficial de 1-3 mm profunzime. Presiunea intrauterină a lichidului este menţinută între 20 şi 40 mm cu o medie de 26 mm Hg. Nu s-au constatat pierderi de lichid la nivelul ostiumurilor tubare.

Studiile efectuate pe animale şi ulterior pe om, Corson et. al. - 2001 (8) au confirmat similitudinea rezultatelor acestei metode comparativ cu rezecţia rollerball a endometrului. Tratamentul se poate face sub anestezie locală, durata lui este scurtă şi nu necesită o perioadă de învăţare lungă. Au fost comunicate şi leziuni termice ca urmare a unui control inadecvat a circulaţiei lichidului fierbinte. Riscul de perforaţie uterină, de hemoragie sau hiperhidradare este redus. Rezultatele pe termen lung nu au fost încă evaluate pe loturi mari de paciente.

Ablaţia endometrului cu microunde - microwave endometrial ablation (MEA). Tratamentul nu necesită medicaţie preoperatorie pentru a se reduce grosimea endometrului, poate fi efectuat oricând pe perioada ciclului menstrual sau a menoragiei. Se recomandă efectuarea histeroscopiei cu bioxid de carbon după dilatarea canalului cervical pentru a se exclude existenţa unei căi false. Histeroscopia cu soluţie salină nu se recomandă, deoarece lichidul rezidual afectează calitatea ablaţiei endometriale (Wallage et.al - 2002). Dispozitivul are un diametru de 8 mm. În momentul când temperatura ajunge la 75°C, dispozitivul este deplasat încet de la un perete la altul a uterului şi retras, menţinând-se temperatura la 75°C-80°C. Procedura necesită anestezie generală şi tratament cu antibiotice. Utilă este administrarea intrarectală de diclofenac sau paracetamol la sfârşitul intervenţiei. Energia eliberată 30 W la 9.2-GHz determină o necroză endometrială de o profunzime de 5-6 mm.

La 2 ani s-au raportat rezultate mai bune pentru tehnica MEA (reducerea menoragiilor, satisfacţia şi acceptabilitatea pacientelor) comparativ cu rezecţia transcervicală de endometru (Bain et al., 2002) (9). Incidenţa histerectomiilor a fost similară între cele două grupuri - 11.6% şi respectiv 12.7%. Dintre factorii recunoscuţi care pot influenţa rezultate la distanţă doar două au fost luate în consideraţie : uterul retroversat şi dismenoree postprocedură (Watermeyer and Amso, 2002) (10).

S-a constatat reducerea incidenţei dismenoreei şi un număr redus de paciente necesită laparoscopie diagnostică în cazul prezenţei unui sindrom dureros abdominal. Puterea şi energia redusă (de 100 de ori mai reduse decât în cazul undelor radio de înaltă frecvenţă), controlul exact al temperaturii, retragerea treptată a dispozitivului intrauterin reduc riscul de perforaţie uterină.

Ablaţia endometrului prin tehnici de criochirurgie a fost una dintre primele metode de rezecţie endometrială: Cahan and Brockunier - 1967, au folosit-o în tratamentul menoragiei la 6 paciente la care tratamentul medical a eşuat. Unul dintre dispozitivele de criochirurgie utilizate în Marea Britanie este Endocryo (Spembley Medical Ltd, Andover). Este un dispozitiv de 9 mm care utilizează bioxidul de carbon drept agent criogen. Temperatura de ablaţie endometrială este de - 55°C.

Ca şi în cazul altor tehnici de rezecţie endometrială se recomandă : citologie cervicală, ecografie endovaginală, biopsie endometrială ± histeroscopie pentru a exclude o eventuală patologie uterină.

Crioablaţia se poate efectua în ambulatoriu, imediat după menstruaţie, sub blocaj parametrial cu xilină 1%. Dispozitivul criogenic se introduce intrauterin sub control ecografic după o minimă dilatare a canalului cervical. Uterul este destins prin introducerea de 5-8 mm Xilocaină printr-o canulă adaptată la col (ex. canula Karman de 4 mm). În momentul în care dispozitivul intrauterin este activat mediul de distensie îngheaţă şi determină criodistrugerea endometrului. După fiecare ciclu, temperatura este crescută la 37°C, pentru a se permite desprinderea mediului de distensie uterin îngheţat de endometru.

Procedura durează între 10 şi 12 minute şi beneficiază şi de efectul analgezic al procedeului. În SUA se foloseşte CryoGen FirstOption produs de Cryogen, Inc. (San Diego, California), care determină leziuni de 6-10 mm profunzime care interesează endometru şi parţial miometru. În aprilie 2001, în SUA a fost aprobat sistemul Her Option (iniţial numit First Option), care utilizează un amestec de gaze care realizează temperaturi de până la -100°C. Dispozitivul are avantajul că este de dimensiuni mai reduse, uşor de manipulat şi mai ieftin. În multe studii clinice cu 3-4 săptămâni preoperator s-a administrat i.m. 3,75 leuprolide acetat (11).

După intervenţie pacienta este supravegheată 30 minute şi primeşte antiinflamatorii nonsteroidiene şi antibiotice. Pacienta va prezenta postoperator o leucoree mai abundentă şi va fi chemată la control după o săptămână şi periodic după 3-6 luni. Duleba et. al. 2003, pe un lot de 163 de paciente comunică o rată de succes pentru crioablaţie şi respectiv electroablaţie a endometrului de 77.3% şi 83.8%. Ameliorarea sângerărilor s-a constatat la 92% şi respectiv la 94% din cazuri (12).

Ablaţia laser a endometrului. Donnez et al. - 1990, au folosit un dispozitiv GyneLase (ESC/Sharplan, Needham, MA) pentru rezecţia laser a endometrului la 100 paciente cu hemoragie disfuncţională: Endometrial Laser Intrauterine Thermal Therapy (ELITT). Dispozitivul este format dintr-un laptop ce controlează o diodă laser ce eliberează o energie de 20W şi care este fixată pe un dipozitiv care permite introducerea lui în cavitatea uterină. Comparativ cu alte metode de distrucţie a endometrului, nu este necesar un contact direct pe endometru. Emisia laser de 830 nμ este absorbită de hemoglobină, lumina fiind convertită în căldură. După dilataţia canalului cervical, dispozitivul este introdus în cavitate şi procedura durează 7 minute. Este emisă o putere de 20W în primele 90 secunde, 18W în următoarele 90 secunde şi apoi 16W în următoarele 240 secunde. Energia totală eliberată este de 7.020 joule, cu o medie pe 1W/1cm2.

Tehnica ELITT este o versiune simplificată a ablaţiei laser a endometrului. Este o metodă care nu este histeroscopic ghidată, simplă, de durată scurtă, ieftină şi care nu necesită un antrenament prealabil consistent. Indicaţiile sunt aceleaşi ca pentru celelalte metode prezentate anterior. Comparativ cu datele prezentate în literatură, rata de amenoree este mai mare decât în cazul rezecţiei endometriale (25%-42%) sau termoablaţiei cu balonet (15%-27%). Incidenţa amenoreéi şi hipomenoreei este la 1 an de 96%. Studiile anatomopatologice au demonstrate că tehnica ELITT distruge în întregime endometru şi miometru la 1-3,5 mm profunzime.

Riscul perforaţiei uterine este minim ca şi leziunea altor organe pelvine. S-au citat cazuri de dismenoree severă postprocedură (13).

Terapia fotodinamică. Constă în administrarea pe cale topică sau intravenoasă a unor substanţe fotosensibilizante care sunt absorbite selectiv de către anumite celule. Prin activarea de către laser la o anumită lungime de undă, drogurile intracelulare generează radicali liberi de oxigen în concentraţii crescute. Aceştia vor determina injurii ireversibile ale organitelor celulare - mitocondrii şi a membranei celulare conducând la moartea celulară (14).

BIBLIOGRAFIE

1. O'Connor H., Magos A. Endometrial resection for the treatment of menorrhagia, *N Engl J Med* 1996; 335: 15115-6.
2. Bongers MY, Mol BW, Dijkhuizen FP, Brolmann HA. Is balloon ablation as effective as endometrial electroresection in the treatment of menorrhagia? *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2000; 10 (2): 85-92.
3. Amso N, Fernandez H, Vilos G et al. Uterine endometrial thermal balloon therapy for the treatment of menorrhagia: long-term multicentre follow-up study. *Human Reproduction* 2003; 18 (5): 1082-1087.
4. Friberg B, Joergensen C, Ahlgren M. Endometrial thermal coagulation—degree of uterine fibrosis predicts treatment outcome. *Gynecol Obstet Invest* 1998; 45 (1): 54-57.
5. Soderstrom RM. Endometrial ablation—where we've been, where we're going. *Contemporary OB/GYN Arch* 2000.
6. Busund B, Erno LE, Gronmark A, Istre O. Endometrial ablation with NovaSure GEA, a pilot study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82 (1): 65-68.
7. Baggish MS, Paraiso M, Breznock EM, Griffey S. A computer-controlled, continuously circulating hot irrigating system for endometrial ablation. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1842-1848.
8. Corson SL. A multicenter evaluation of endometrial ablation by Hydro ThermAblator and rollerball for treatment of menorrhagia. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001; 8 (3): 359-367.
9. Bain C, Cooper KG, Parkin DE. Microwave endometrial ablation versus endometrial resection: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2002; 99 (6): 983-987.
10. Watermeyer SR, Amso NN. Observational case reports of intra and post operative ultrasound monitoring of uterine balloon ablation. *J Obstet Gynecol* 2002; 22: 432-435.
11. Kumar SPV, Suneetha V, Dadhwal SM. Endometrial cryoablation in the treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Int J Gynec Obstet* 2002; 76: 189-190.
12. Duleba AJ, Heppard MC, Soderstrom RM, Townsend DE. A randomized study comparing endometrial cryoablation and rollerball electroablation for treatment of dysfunctional uterine bleeding. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003; 10 (1): 17-26.
13. Donnez J, Polet R, Squifflet J et al. Endometrial laser intrauterine thermo-therapy (ELITT): a revolutionary new approach to the elimination of menorrhagia. *Curr Op Obstet Gynecol* 1999; 11 (4): 363-370.
14. Fehr MK, Wyss P, Tromberg BJ, Krasieva T, DiSaia PJ, Lin F, Tadir Y. Selective photosensitizer localization in the human endometrium after intrauterine application of 5-aminolevulinic acid. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175 (5): 1253-1259.

PRECIZARE

În articolul *"Aprecierea neovascularizaţiei în osteosarcoamele oaselor lungi"*, Frîncu D. L. şi colab., apărut în Revista Medico-chirurgicală a Societăţii de medici şi naturalişti din Iaşi, din 2003, vol 107, nr. 3, suppl 1, la *Material şi metode* (pag. 159), am omis să precizăm că prelucrarea lamelor pentru markerul endotelial von Willebrandt s-a făcut, la sugestia d-nei prof. dr. Gioconda Dobrescu, în Laboratorul de Imunologie şi Genetică a Spitalului "Sf. Spiridon" Iaşi (prof. dr. Carasievici E.) de d-na dr. Cozma Laurette, pe blocuri de la Spitalul clinic de Copii "Sf. Maria" (dr. Doina Mihăilă). Softul, diagnosticul şi prognosticul cantitativ al tumorilor, care fac obiectul lucrării, aparţin în totalitate Departamentului de Anatomie al U.M.F. *"Gr. T. Popa"* Iaşi.

Prof. dr. Frîncu Doina Lucia

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 1

WEBSURG ŞI UNIVERSITATEA VIRTUALĂ

S. Luncă[1], H. Maisonneuve[1], J. Marescaux[2]
Universitatea Louis Pasteur Strasbourg
1 WebSurg
2 IRCAD-EITS

WEBSURG AND THE VIRTUAL UNIVERSITY (Abstract): Multimedia medical education has been demonstrated to be effective, and in some situations, superior to traditional methods of instruction, surgeons being able to acquire new skills from a distance. The purpose of this project was to develop an instructional aid that can be used for surgical education in laparoscopic techniques. A concept of "Virtual University" was developed for surgeons in the field of laparoscopic and minimally invasive surgery. This concept permits surgeons to update their knowledge from a distance any time they want. Using new technologies surgical techniques can be presented in a new fashion, more attractive for surgeons. With the aid of the internet we are now able to add animations and color illustrations with no limits, either in terms of size and number. Contributions were commissioned to international opinion leaders, under the control and seal of approval of national and international societies. The WebSurg site contains surgical techniques (rich illustrated), films presenting surgical procedures and films of expert's opinion. All partners (authors, reviewers, editors, sponsors, owners) must be in agreement with content, and also accept editorial independence. Scientific integrity and academic environment are the key factors to get high quality standards. Codes of ethics have been issued for internet information and must be followed by all websites. **Keywords**: EDUCATION, TELESURGERY, VIRTUAL UNIVERSITY, MINIMALLY INVASIVE SURGERY

Medicul a trebuit să fie întotdeauna la curent cu noile progrese din domeniu, dar această actualizare nu s-a pus poate niciodată mai acut ca astăzi, în faţa extraordinarei avalanşe tehnologice. Aceasta pentru că pacienţii cer o îngrijire medicală mai bună şi adesea pentru public „nou" înseamnă şi „mai bun". Ritmul de dezvoltare al chirurgiei minim invazive (CMI) este impresionant; tehnici noi apar „zilnic", iar o carieră bazată doar pe cunoştinţele acumulate la universitate nu mai este astăzi posibilă. Tradiţiile care au stat la baza învăţământului chirurgical până astăzi sunt înlocuite prin noi metode născute în această „eră informaţională". Ceea ce poate oferi web-ul este aproape de neimaginat: o cantitate enormă de informaţii teoretice şi practice, chirurgii fiind în curând capabili să dobândească, să testeze şi să valideze noi deprinderi de la distanţă (1). Scopurile educaţiei sunt de a fi eficientă în îmbogăţirea cunoştinţelor, competenţei, performanţei şi rezultatelor (2).

Studiile arată o scădere a eficienţei metodelor convenţionale de educaţie. Davies (3), în lucrările sale privitoare la educaţia medicală continuă a arătat că sesiunile interactive, în care participanţii au posibilitatea de a-şi exersa îndemânarea şi în care gradul lor de implicare este crescut, pot conduce la o schimbare a practicii profesionale şi uneori a rezultatelor îngrijirii medicale

INTERNETUL

IRCAD-EITS (Institutul de Cercetare contra Cancerului Aparatului Digestiv - Institutul European de TeleChirurgie) este unul din centrele mondiale de frunte în pregătirea chirurgicală, recunoscut datorită metodelor sale educaţionale, cât şi datorită implementării noilor tehnologii (4). Institutul a dezvoltat „tele-educaţia" utilizând tehnologia videoconferinţelor. Pentru a organiza o videoconferinţă sunt însă necesari mai mulţi experţi simultan în linie, e nevoie de tehnicieni, de un spaţiu adecvat disponibil. Internetul a înlăturat aceste bariere. Astfel, internetul cu caracteristicile sale multimedia, interactivitatea, rapiditatea şi uşurinţa sa, devine foarte atractiv pentru lumea medicală, iar succesul său a fost aproape predictibil. Experţii sunt disponibili permanent pe Internet, nu există constrângeri de timp sau distanţă, iar informaţia este disponibilă permanent. Medicul nu trebuie să se mai deplaseze, să îşi întrerupă activitatea, având în acelaşi timp posibilitatea, ori de câte ori doreşte să îşi perfecţioneze cunoştinţele. Conceptele de „e-learning" şi „e-teaching" vor schimba cu siguranţă educaţia tradiţională. Chirurgul va putea să se pregătească „acasă" înlocuind astfel participarea la seminarii şi conferinţe.

Am dezvoltat conceptul de „universitate virtuală" (UV) în domeniul chirurgiei laparoscopice (CL) şi minim invazive (CMI). Propunem combinarea utilizării internetului cu sesiuni de pregătire practică pe animale în laboratoare experimentale. UV permite chirurgilor să pregătească sesiunile practice şi după şedinţele practice, informaţia poate fi revăzută . Chirurgii se pot astfel pregăti în mod independent, în ritmul pe care îl doresc şi în acelaşi timp făcând-o de la distanţă. Forumurile ar permite discuţii specifice rezervate participanţilor la sesiunile de pregătire

APLICAREA CONCEPTULUI UV PENTRU CMI

Descrierea tehnicilor operatorii. Tehnici de CMI au fost realizate şi prezentate pe site-ul www.websurg.com. Textul a fost scris de autori de prestigiu, aceştia furnizând şi materiale, idei pentru ilustraţii. Echipa editorială şi cea de ilustratori a adaptat informaţia pentru ecranul computerului. Modul de prezentare al tehnicilor operatorii este standard, iar ilustraţiile, toate originale, au fost realizate în colaborare cu autorii şi editorii. Noile tehnologii permit regândirea anatomiei şi prezentarea ilustraţiilor într-o nouă manieră, mult mai practică, mai accesibilă. Programele computerizate permit animaţia, interactivitatea, utilizarea nelimitată a culorilor, spre deosebire de revistele tipărite. Filmele trimise de autori sunt acceptate, sub rezerva conţinutului şi a calităţii, şi incluse în text. Aceasta ne permite să ilustrăm o etapă operatorie mult mai explicit decât utilizând o fotografie operatorie sau un desen.

Un număr de 80 de tehnici din domeniul chirurgiei generale şi digestive sunt astăzi disponibile pe site-ul www.websurg.com. Accentul a fost întotdeauna pus pe CL şi CMI. Începând cu anul 2002 au fost publicate tehnici operatorii în domeniile urologiei, ginecologiei, chirurgiei toracice, pediatrice şi vasculare.

Filmele. Internetul a devenit mijlocul cel mai bun de a vizualiza filmele acasă. Acestea prezintă tehnicile chirurgicale, într-o manieră cât mai didactic posibilă. Am inserat în filme ilustraţii animate în încercarea de a explica cât mai bine fiecare etapă operatorie. În UV două tipuri de filme au fost realizate: filme de până la 15 minute, descriind procedurile chirurgicale şi filme ce prezintă opinii ale experţilor. Pentru realizarea filmelor este necesară asistarea chirurgilor de către o echipă de profesionişti. Aproape 140 de filme prezentând tehnici chirurgicale sunt prezente pe site-ul www.websurg.com şi numărul acestora creşte lunar. Filmele ce prezintă opinii ale experţilor sunt foarte populare printre chirurgi: am realizat filme ce prezintă comentariul unui expert pentru mai puţin de două minute. Experţii primesc o întrebare despre o tehnică pe care au urmărit-o pe site şi îşi spun opinia, părerea personală despre aceasta. Există astăzi pe site câteva sute de astfel de opinii.

Alte secţiuni şi servicii. Puterea internetului este uriaşă, iar WebSurg oferă multe servicii utilizatorului. Editoriale, cazuri clinice, analize de articole, lista congreselor de chirurgie, medline, jurnale chirurgicale on line precum şi alte informaţii sunt disponibile pe website. Informaţiile de la sponsori sunt disponibile în două moduri: accesul la site-ul partenerului industrial şi prezentarea într-o secţiune separată a unor instrumente specifice, secţiune sponsorizată de firma respectivă. Aceste aşa zise „pagini ale sponsorului" angajează în întregime responsabilitatea sponsorului şi nu a autorilor.

Calitatea. Conţinutul prezentat pe www.websurg.com este scris în întregime de chirurgi, cu aprobarea societăţilor naţionale şi internaţionale de profil. Calitatea reprezintă factorul cheie pentru succesul pe termen lung, deşi preţul său poate fi mare. Calitatea înseamnă cei mai buni autori şi o verificare riguroasă a capitolelor şi a filmelor. Procesul de verificare, de corectare pare să ofere o garanţie a calităţii, dar are şi capcanele sale, factorul uman fiind implicat. Calitatea este asigurată pe calea unui proces editorialistic strict, puternic şi se câştigă în ani de zile. Un mediu academic ajută la creşterea standardelor de calitate.

ACORDUL TUTUROR PARTENERILOR

Toţi partenerii implicaţi trebuie să fie satisfăcuţi şi să accepte independenţa editorialistică. Davies şi Rennie (5) au listat factori care pot compromite reputaţia unui jurnal (aceasta se aplică şi websiteurilor):

-publicarea de materiale nerevizuite riguros;

-favoritism aparent faţă de anumiţi autori, instituţii sau chiar subiecte;

-plasarea strategică de anunţuri publicitare lângă articole relevante;

-prezentări frecvente ale unui singur produs;

-plasarea unui produs în rapoarte presupuse a fi studii independente;

-promovarea unor interese deghizate ca şi comentarii independente;

-insuficienţa de a evidenţia (scoate la iveală) conflictele de interese.

Această listă este incompletă, dar concluziile sale se aplică şi websiturilor-„Alunecarea în oricare din aceste zone conduce la o rapidă diminuare a încrederii în standardele revistelor şi astfel la scăderea reputaţiei-o spirală descendentă către o mediocritate şi marginalizare ştiinţifică (5)".

Autorii. Autorii trebuie să dobândească anumite calităţi, deprinderi pentru a scrie pe internet. UV presupune o scurtare a textului şi un număr mai mare de ilustraţii originale. Utilizatorul va citi ecranul în locul paginii, iar conţinutul trebuie adaptat în consecinţă. Autorii şi editorii învaţă noi modalităţi de a explica şi prezenta chirurgia. Conflictele de interese trebuie spontan înlăturate, obiectivul fiind îndepărtarea lor completă. Toţi autorii pot avea conflicte de interese şi nu numai financiare.

Editorii. Editorii sunt implicaţi în viaţa profesională şi/sau academică şi trebuie să fie garanţii independenţei tuturor partenerilor. Editorii pot influenţa cu uşurinţă întregul proces şi toate deciziile pot fi prejudecate: alegerea unui autor sau recenzor, acceptarea sau refuzarea unui capitol, editarea unui text şi schimbarea unor cuvinte ar putea duce la modificarea informaţiei. Majoritatea autorilor WebSurg şi a editorilor au o părere pozitivă despre CL şi CMI, dar trebuie preveniţi că nu trebuie să aibă o părere preformată despre chirurgie în favoarea a ceea ce ei practică. Opozanţii pot avea păreri diferite şi un spaţiu trebuie acordat acestor controverse.

Recenzorii. Procesul de verificare al UV există cu adevărat, iar posibilitatea de a adăuga filme ce prezintă opinii ale experţilor reprezintă o formă de verificare. Adesea cei ce verifică conţinutul pot avea o tendinţă în a influenţa conţinutul prin neprezentare corectă a realităţii, recenzorii fiind recunoscuţi ca întârziind publicarea competitorilor şi copiind ideile bune ale acestora.

Sponsorii. Anunţurile publicitare trebuie separate de conţinutul ştiinţific. Marile companii înţeleg că o practică nesănătoasă ar putea afecta imaginea lor pe termen lung, chiar dacă vânzările pe termen scurt ar avea de câştigat.

Proprietarii. Funcţiile proprietarilor şi editorilor sunt diferite. Proprietarii au dreptul de a numi sau concedia editorii şi de a lua decizii în care editorii trebuie implicaţi în cel mai înalt grad posibil. Proprietarii nu pot modifica conţinutul ştiinţific şi nu pot impune capitole spre publicare pe net.

CONSIDERAŢII ETICE

O cale de a evita calitatea slabă, este de a stabili linii directoare şi coduri etice pentru profesioniştii implicaţi în activitatea pe internet. Există astăzi diferite organizaţii care au emis şi publicat astfel de coduri. Toţi aşteaptă să promoveze o mai bună practică şi să câştige încrederea consumatorilor de sănătate de pe web.

Asociaţia Medicală Americană a website-urilor urmează linii directoare (6) ce pun multe probleme: mare varietate în calitatea conţinutului, potenţialul interesului comercial de a influenţa conţinutul şi incertitudinea prezervării intimităţii.

BIBLIOGRAFIE

1. Mack M. Minimally invasive and robotic surgery. *J Am Med Assoc* 2001; 285: 568-572.
2. Umble KE, Cervero RM. Impact studies in continuing education for health professionals. A critique of the research syntheses. *Eval Health Profess* 1996; 19: 148-174.
3. Davies D, O'Brien MA, Freemantle N et al. Impact of formal continuing medical education. Do conferences, workshops, rounds, and other traditional continuing educational activities change physician behavior and health care outcomes? *J Am Med Assoc* 1999; 282: 867-874.
4. Marescaux J. Why WebSurg? (Editorial) www.websurg.com (accessed on 18th February 2002).
5. Davies HTO, Rennie D. Independence, governance, and trust. Redefining the relationship between JAMA and the AMA. *J Am Med Assoc* 1999; 281: 2344-2346.
6. Winkler MA, Flanagin A, Chi-Lum B et al. Guidelines for medical and health information sites on the Internet. Principles governing AMA web sites. *J Am Med Assoc* 2000; 283: 1600-1606.

AL X-LEA SIMPOZION INTERNAŢIONAL DE MAGNEZIU 7-11 SEPTEMBRIE 2003, CAIRNS, AUSTRALIA

Interesul pentru cunoaşterea magneziului şi a altor cationi în complexitatea implicaţiilor în lumea vie şi în mod special în organismul uman a fost foarte bine ilustrat de cel de Al X-lea Congres Internaţional de Magneziu ***(10th International Magnesium Symposium)*** desfăşurat în prima jumătate a lunii septembrie în Australia, la Cairns.

Congresul a reunit cadre didactice şi cercetători din Europa, America de Nord, Asia şi Australia şi a cuprins 13 sesiuni de prezentări orale şi două sesiuni poster.

Lucrările prezentate au oglindit viziunea modernă asupra implicării magneziului şi a altor cationi în funcţionarea normală a organismelor cât şi implicaţiile dezechilibrelor ionice în patogenia unui număr mare de afecţiuni.S-a acordat o atenţie deosebită şi extinderii ariei de utilizare terapeutică a magneziului. Au existat numeroase date noi de interes pentru practica medicală dintre care menţionăm câteva:

Şcoala australiană, condusă de profesorul Robert Vink (care a fost şi preşedintele comitetului de organizare a congresului), a arătat rolul protectiv al magnesiului în traumatismele cerebrale,iar Mark Purdey (Marea Britanie) a identificat dezechilibrele magneziu-mangan ca fiind implicate în patogenia bolii Machado-Josephs. Un progres semnificativ în cercetarea magneziului cu consecinţe în practica terapeutică o reprezintă datele obţinute de Burton Silver şi colab.(USA) care au stabilit o metodă de determinare a concentraţiei magneziului în celulele mucoasei cavităţii bucale şi au stabilit că există o bună concordanţă între aceste concentraţii şi nivelele acestui cation în ţesuturi aflate în zone greu accesibile.

Din România au fost prezentate 4 lucrări (2 din Iaşi şi 2 din Cluj-Napoca), două ca prezentări orale în plen şi două sub formă de poster. Lucrările româneşti prezentate oral în plen au fost: P.J. Porr, J. Szantay, M. Rusu (Cluj-Napoca) - Sindromul postcolecistectomie şi deficienţa în magneziu; M. Nechifor, C. Văideanu, I. Palamaru, C. Borza, I. Mândreci (Iaşi) - Influenţa unor medicamente antipsihotice asupra nivelului plasmatic şi eritrocitar al magneziului şi asupra concentraţiei plasmatice a altor cationi bivalenţi. Lucrările prezentate sub formă de poster au fost: M. Nechifor, I. Grădinaru, I. Mândreci, M. Tatarciuc, D. Gogălniceanu (Iaşi) - *Modificări ale concentraţiei plasmatice şi salivare ale magneziului şi a altor cationi bivalenţi la pacienţii cu supuraţii în aria oro-maxilo-facială*; V. Cristea, M. Crian, V. Crian (Cluj-Napoca) - *Boala Lyme şi deficienţa în magneziu.*

În ansamblu, acest congres a evidenţiat o importantă extindere a cunoaşterii implicaţiilor normale ale magneziului precum şi a relaţiilor sale cu alţi cationi intra şi extracelulari. A crescut numărul de date experimentale şi clinice ce susţin o lărgire a posibilităţilor şi necesităţilor de utilizare a terapiei cu magneziu. Determinarea concentraţiilor plasmatice şi eritrocitare ale magneziului trebuie să devină cât mai repede uzuală în practica clinică.

Pentru noi, participanţii din România, acest congres internaţional a constituit şi momentul lansării invitaţiei de participare la Al VIII-lea Congres European de magneziu care va fi organizat de *Societatea Română de Cercetare a Magneziului,* între 25-28 mai 2004, la Cluj-Napoca.

Prof.dr. Mihai Nechifor

Biolog TRANDAFIR ANGHELONI
(6 septembrie 1937 - 29 mai 2003)

Catedra de Genetică umană a Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi a suferit o grea pierdere prin dispariţia fulgerătoare şi neaşteptată a D-lui biolog Trandafir Angheloni (1937-2003). A fost un om deosebit şi unul dintre cei mai buni citogeneticieni din România.

Dl. Angheloni este originar de pe meleagurile Sarmisegetuzei Regia, dintr-o familie de oameni simpli dar cu suflet nobil. A iubit natura frumoasă în care a crescut, pe valea Haţegului şi munţii Retezat, şi, firesc, s-a orientat spre Facultatea de Biologie, pe care a absolvit-o la Iaşi în 1965. Capabil si ambiţios şi-a dorit mai mult decât colegii săi şi a reuşit în 1968 să devină component al echipei catedrei de Biologie medicală a UMF Iaşi.

Întregul colectiv, sprijinit de eminentul prof. Dr. Nicolae Zaharia, încerca să descifreze tainele Geneticii, o ştiinţă nouă ce-şi crea cu greu drum într-o atmosferă dominată de dogme politice. Nu a fost uşor să obţii preparate cromozomice, cu o dotare rudimentară, şi nici să convingi scepticii că aceste structuri nu sunt... artefacte. Domnul Angheloni a participat cu dăruire la acest pionerat care a dus în final la apariţia primei catedre de genetică medicală din România şi la introducerea analizelor cromozomice în diagnosticul unor boli. Îmi amintesc de faptul că prima metafază cu cromozomi umani am văzut-o împreună la microscop, într-o duminică după amiaza în micuţul laborator pe care l-am amenajat la ... clinica oftalmologică (în UMF ... nu aveam loc) graţie dr. P.P. Vancea. Aşa a început istoria citogeneticii la Iaşi; dezvoltarea ei a însemnat muncă şi pasiune, sprijinul colegilor din clinici (trebuie să menţionăm în mod special pe endocrinologi) dar şi a unor prieteni din Bucureşti care ne furnizau medii, reactivi şi materiale de laborator.

Dotat cu o capacitate uimitoare de a aplica şi stăpâni tehnicile sofisticate ale culturilor celulare şi prelucrarea lor pentru analiza citogenetică, Dl. Angheloni are meritul de a fi fost nu numai unul dintre pionierii acestor metode în România ci şi cel care a efectuat, poate, în cei 35 de ani de activitate, cele mai multe asemenea analize, pentru beneficiul diagnostic a câtorva mii de bolnavi. La fel de importantă este contribuţia sa la cercetarea ştiinţifică a catedrei (autor sau coautor a peste 70 de lucrări) mai ales în câmpul bolilor cromosomice şi cu precădere al anomaliilor cromosomilor sexuali din tulburările de reproducere şi intersexualităţi. Voi menţiona cercetările efectuate în amenoreele primare, disgeneziile gonadice, sindroamele plurimalformative sau hemopatiile maligne - dublate de studii de mutageneză sau analize cromozomice la alte specii de animale.

Dl. Angheloni Trandafir a avut o contribuţie importantă şi în pregătirea genetică a studenţilor şi rezidenţilor. Coautor la primul "Caiet de lucrări practice de Genetică umană" publicat în Facultăţile din România, el a pus întreaga energie şi talentul său didactic deosebit în slujba pregătirii viitorilor medici, într-un domeniu care a progresat continuu în ultimele decenii, devenind unul din stâlpii de rezistenţă ai pregătirii fundamentale în medicină.

OM cu calităţi morale şi sufleteşti deosebite, Dl Angheloni Trandafir s-a implicat permanent în viaţa colectivului nostru şi a Facultăţii, fiind apreciat şi iubit de colegi pentru bunătatea sufletească, optimisul său contagios, modestia, corectitudinea şi colegialitatea sa remarcabilă. Nu şi-a precupeţit timpul, energia şi priceperea sa pentru a fi util catedrei, colectivului în care muncea. Acum câţiva ani s-a pensionat dar, parcă pentru a fi un exemplu pentru alţii, el şi-a continuat activitatea şi angajamentele. Până în ultima clipă a fost "la datorie" şi nu pot să uit că el era la Facultate cu 12 ore înainte de a fi răpit nemilos din viaţă.

A fost un model în viaţa de familie şi socială, care au completat armonios cariera profesională formând un ansamblu unitar, caracteristic omului care a reuşit şi a lăsat ceva în viaţă.

Prof. dr. Mircea Covic

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 1

Conf. Dr. ANICA IACOBOVICI
(11 august 1938 - 13 ianuarie 2004)

Conf. dr. Anicuţa Iacobovici s-a născut la 11 august 1938 în comuna Tansa, judeţul Iaşi, într-o familie numeroasă, ea fiind penultimul dintre copii.

Din fragedă tinereţe a venit la Iaşi, oraş în care a absolvit şcoala Medie-Tehnico-Sanitară, liceul şi apoi facultatea.

A absolvit facultatea de Chimie Industrială în 1967 şi în luna noiembrie a aceluiaşi an a fost încadrată, prin concurs, la U.M.F. - disciplina de Biochimie, pe post de cercetare. Din 1973 a ocupat succesiv posturile didactice de asistent, şef de lucrări şi conferenţiar la aceeaşi disciplină în cadrul Facultăţii de Medicină Generală, U.M.F. Iaşi.

A predat cursul de Biochimie studenţilor de la facultatea de Medicină cât şi la facultatea de Bioinginerie în primii ani de funcţionare a acesteia.

Această activitate didactică a desfăşurat-o până în ultima zi a existenţei sale, când bunul Dumnezeu a luat-o dintre noi.

A participat la elaborarea unor materiale de curs şi lucrări practice de Biochimie pentru studenţii facultăţii de Medicină Generală, cât şi pentru Bioinginerie.

A desfăşurat o bogată activitate de cercetare ştiinţifică legată de probleme de biochimie fundamentală şi medicală. În ultimii ani preocupările au fost legate de formarea radicalilor liberi peroxizi, dozarea lor şi implicaţiile acestor produşi de peroxidare în patologia biochimică. Tehnica de lucru pentru dozarea peroxizilor şi-a însuşit-o în cadrul stagiului de documentare efectuat în Franţa (Lyon) unde a făcut şi dozări de hemoglobine anormale prezente în anemiile oxidative.

Şi-a susţinut doctoratul în 1985 cu o temă destul de complexă pentru care, de fapt, a făcut acea documentare la Lyon.

Activitatea ştiinţifică din ultimii ani a fost îndreptată asupra proceselor de stres, hipertesiune arterială, diabet, cancer, îmbătrânire, procese inflamatorii în care a utmărit producerea de radicali liberi peroxizi şi dozarea lor sub formă de malondialdehidă.

Toată activitatea ştiinţifică a fost concretizată în peste 60 lucrări publicate (mare parte ca prim autor). A participat la efectuarea a multor contracte de cercetare ştiinţifică. A îndrumat peste 60 lucrări de diplomă pentru absolvenţii de Medicină Generală.

A făcut parte din comisiile de examen pentru ocuparea posturilor de biologi, chimişti şi biochimişti din judeţele Moldovei, începând cu anul 1994.

A muncit toată viaţa cu o abnegaţie deosebită atât în cadrul disciplinei cât şi în familie.

A pus mult suflet în tot ceea ce a făcut în viaţă, a fost un om cu o inimă bună, mare şi caldă în care au încăput toţi cei apropiaţi. În permanenţă a dat dovadă de blândeţe, omenie şi generozitate în relaţiile cu colegii şi cu studenţii pe care i-a îndrumat.

Pentru cadrele didactice, colaboratorii şi studenţii facultăţilor de Medicină Generală şi Bioinginerie, plecarea dintre noi a Conf.dr. Anica Iacobovici înseamnă o mare pierdere, iar amintirea sa rămâne veşnic vie în inimile noastre.

Dumnezeu să o odihnească în pace.

Prof. dr. Mariana Pavel

INSTRUCŢIUNI PENTRU AUTORI

Autorii sunt rugaţi în mod deosebit să respecte cu rigoare aceste instrucţiuni, deoarece manuscrisele redactate neconform cu recomandările redacţiei *nu vor fi acceptate*. Întrucât cele mai multe probleme le generează BIBLIOGRAFIA, rugăm autorii să consulte cu atenţie instrucţiunile de mai jos. Acestea au fost redactate conform normelor internaţionale.

*

Avizul ştiinţific asupra conţinutului articolelor trimise la redacţia Revistei Medico-Chirurgicale Iaşi se va obţine numai prin referenţi ştiinţifici externi. În vederea publicării ariticolelor, observaţiile şi sugestiile referenţilor vor fi respectate întocmai.

Revista publică lucrări originale (de cercetare clinică şi experimentală), referate generale (actualităţi), cazuri clinice, editoriale, note clinice şi experimentale, recenzii, informări asupra unor reuniuni ştiinţifice etc. în domeniul medicinii şi în domeniile conexe.

Materialele nu vor depăşi : lucrări originale (6 pagini) ; referate generale (8 pagini) ; cazuri clinice (4 pagini) ; editoriale, note (3 pagini) ; recenzii etc. (o pagină).

Nu sunt acceptate materiale publicate sau în curs de publicare în alte reviste, cu excepţia lucrărilor publicate în rezumat. Lucrările originale trebuie să includă, acolo unde este cazul, o prelucrare statistică adecvată. Manuscrisele, în dublu exemplar, tipărite pe foi A4, pe o singură faţă cu lăţimea paginii de 13,5 cm, vor fi depuse la Redacţia Revistei Medico-Chirurgicale. Revista foloseşte ortografia cu *â* şi *sunt*. Textul va fi scris cu fonturi Times New Roman. Numerotarea paginilor se face în partea din dreapta jos. Paginile vor fi capsate în partea din stânga sus.

Revista îşi rezervă dreptul unor modificări impuse de tehnoredactare şi aranjare în pagină.

Manuscrisele respinse, ca urmare a deficienţelor de conţinut, nu se returnează.

Pentru articolele originale conţinutul trebuie structurat astfel : INTRODUCERE, MATERIAL ŞI METODĂ, REZULTATE, DISCUŢII, CONCLUZII, BIBLIOGRAFIE, scrise cu capitale, bold, necentrate, caractere de 12 pcts.

Textul trebuie să fie clar şi concis. Abrevierile nu trebuie utilizate excesiv şi trebuie explicate la prima apariţie în text.

Titlul şi autorii

Titlul se va scrie cu litere de rând, bold şi centrat pe lăţimea paginii de scriere. El trebuie să fie cât mai scurt şi elocvent pentru conţinutul manuscrisului. Numele autorilor vor fi scrise cu litere de rând, bold, centrate ; prenumele, precedând numele, pentru autori prescurtat, pentru autoare întreg. Întrucât rezumatele în limba engleză au o circulaţie internaţională, redactarea lor trebuie să fie conform normelor internaţionale. Autorii sunt rugaţi să ia în consideraţie recomandările de mai jos :

Rezumatul

Rezumatul va fi precedat de titlul articolului, tradus în limba engleză, scris cu majuscule urmat de cuvântul (Abstract), conform următorului model :

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COLAGEN DISEASES (Abstract) : Colagen disease are ... (urmează textul scris în continuare, fără aliniate).

Va conţine	Recomandări speciale
* Obiectivele clare ale studiului	* Extrageţi elementele principale din fiecare etapă a studiului pentru a fi expuse cât mai concentrat
* Descrierea metodelor şi loturilor utilizate (concis şi clar)	În rezumat NU vor fi incluse : * tabele, figuri sau note bibliografice * informaţii care nu sunt prezentate în studiu * mai mult de 150 de cuvinte
* Rezultatele obţinute (cele mai importante, exprimate, dacă este posibil, numeric şi evaluate statistic)	
* Concluziile cele mai importante şi semnificaţia lor ştiinţifică	